

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/353
A61K 31/7048

(11) 공개번호 10-2005-0103962
(43) 공개일자 2005년11월01일

(21) 출원번호 10-2005-7015855
(22) 출원일자 2005년08월25일
 번역문 제출일자 2005년08월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/005353 (87) 국제공개번호 WO 2004/075844
 국제출원일자 2004년02월24일 국제공개일자 2004년09월10일

(30) 우선권주장 60/450,922 2003년02월26일 미국(US)

(71) 출원인 유니젠 파아마슈티컬스,인크.
미합중국 워싱턴주 98516, 라세이, 윌라메트 드라이브 엔.이. 2660

(72) 발명자 버넷트 브루스 피
미합중국 콜로라도주 80025 센테니얼 이. 스탠포드 드라이브19772
지아 퀴이
미합중국 콜로라도주 80027 슈퍼리얼 제스퍼 웨이 477

(74) 대리인 조인제

심사청구 : 없음

(54) 탄수화물 유도 질병 및 질환의 예방 및 치료에 사용하기위한 제형

요약

본 발명은 프룩토오스 및 글루코오스 유도 지방질 생합성으로부터 유발되는 체중 증가를 억제하기 위한 신규한 방법을 제공한다. 당-유도 체중 증가를 억제하기 위한 방법은 단일 식물 또는 다중 식물, 바람직하게는 스크텔라리아속 및 아카시아속 식물로부터 합성 및/또는 단리된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물을 포함하는 조성물을, 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다. 본 발명은 또한, 고탄수화물 섭취로부터 유발되는 질병 및 질환의 예방 및 치료를 위한 방법을 포함한다. 당-유도 질병 및 질환을 예방하고 치료하기 위한 방법은 단일 식물 또는 다중 식물, 바람직하게는 스크텔라리아속 및 아카시아속 식물로부터 합성 및/또는 단리된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물 및 약제학적으로 허용될 수 있는 담체를 포함하는 유효량의 조성물을, 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다.

대표도

도 2

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 고탄수화물 섭취로부터 유발되는 질병 및 질환을 예방하고 치료하는 데에 사용하도록 제형화된 물질의 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 체중 증가 및 비만 뿐만 아니라 고탄수화물 섭취로부터 유발되는 다른 질병 및 질환의 예방 및 치료에 사용하기 위한 2가지 특정 부류의 화합물, 즉 유리 B-고리 플라보노이드 및 플라반의 블렌드의 혼합물로 구성된 물질의 신규 조성물에 관한 것이다. 이러한 질병 및 질환으로는, 고지방혈증, 고콜레스테롤, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 증후군 X (대사성 증후군), 고혈압, 및 비만 및 당뇨병에 의해 유발되는 전신성 염증 질환이 포함되지만, 이들로 제한되지는 않는다.

배경기술

체내 에너지는 "식품"으로부터의 ATP의 생성에 의해 발생된다. 더욱 상세하게는, 식품이 소비될 때, 이것은 주로 단순 및 복합 탄수화물, 지방, 단백질, 및 셀룰로오스와 같은 소화되지 않는 섬유로 구성된 성분들로 분해된다. 탄수화물, 지방 및 단백질은 이들의 기본 단위로 추가로 분해되는데, 탄수화물은 단당으로, 단백질은 아미노산으로, 그리고 지방은 지방산과 글리세롤로 분해된다. 신체는 이들 기본 단위를 사용하여 성장, 유지 및 에너지 생성을 위해 필요한 성분들을 발생시킨다. 탄수화물, 단백질 및 지방은 모두 대사되어 ATP의 형태로 에너지를 제공하지만, 탄수화물은 해당 및 크레브스 사이클을 통해 ATP를 발생시키도록 신체에 의해 사용되는 주요 기질이다.

분자의 크기에 좌우하여, 탄수화물은 단순 또는 복합 탄수화물로 분류된다. 단순 탄수화물은 작은 분자이며, 특히 글루코오스, 프룩토오스, 갈락토오스 및 슈크로오스와 같은 단당류 및 이당류이다. 복합 탄수화물 또는 다당류는 단순 탄수화물의 긴 사슬로 이루어진다. 대부분의 중요한 다당류는 전분, 글리코겐 및 셀룰로오스이며, 이들은 모두 글루코오스 분자들이 결합된 방식만이 상이한 글루코오스의 중합체이다. 글리코겐은 동물의 에너지 공급원이고, 전분은 식물의 에너지 공급원이며, 셀룰로오스는 식물의 주요 구조 성분이다. 전분의 대부분의 형태는 소화성이지만, 인체는 셀룰로오스를 소화시키기 위해 필요한 효소가 부족하며, 따라서, 셀룰로오스는 식이성 섬유의 성분이 된다.

신체에 의해 소비되는 탄수화물의 절반 이상은 통상적으로 빵 및 곡물과 같은 전분 공급원으로부터 제공되어 왔다. 전분은 아밀로오스와 아밀로펙틴의 혼합물이다. 아밀로오스는 α -1,4 결합에 의해 공유결합된 글루코오스 분자들로 구성된 선형 다당류이다. 아밀로펙틴은 약 30개의 α -1,4 결합에 대해 1개의 α -1,6 결합으로 공유결합된 글루코오스 분자들로 구성된 측쇄 다당류이다. 전분은 침샘 및 췌장에 의해 분비되는 α -아밀라아제에 의해 빠르게 가수분해된다. 가수분해시에, 아밀로오스는 말토오스 (α -1,4 결합 중의 2개의 글루코오스 분자) 및 말토트리오제 (α -1,4 결합 중의 3개의 글루코오스 분자)와 같은 작은 직쇄 올리고당류로 분해된다. 아밀로펙틴은 작은 직쇄 올리고당류 뿐만 아니라 측쇄 올리고당류 α -덱스트린 (α -1,4 결합과 α -1,6 결합 둘 모두에 의해 결합된 수개의 글루코오스 분자)로 분해된다. 이들 당은 추가로 효소 말타아제 및 β -아밀라아제에 의해 글루코오스 단량체로 분해된다.

음식물 중에서 소비되는 다른 탄수화물은 단당류인 글루코오스와 프룩토오스 및 이당류인 슈크로오스와 같은 단순 탄수화물이다. 글루코오스는 대부분의 천연 식품 중에 저수준으로 존재하며, 반면에, 프룩토오스는 주로 가공 식품, 감미료로부터 수득되며, 소량으로 과일 및 특정 채소로부터 수득된다. 프룩토오스는 텍스트로오스의 효소적 이성질화를 통해 합성적으로 생성된다 [Bhosale *et al.* (1996) *Microbiol. Rev.* **60**:280-300]. 또다른 널리 공지된 감미료인 슈크로오스는 글루코오스의 C1과 프룩토오스의 C2 사이의 α -1,2 결합으로 글루코오스 및 프룩토오스로 구성된다. 슈크로오스는 장 점막 내에서 효소 슈크라아제에 의해 가수분해되어 글루코오스와 프룩토오스를 제공한다 [Dahlqvist (1972) *Acta Med. Scand. Suppl.* **542**:13-18].

인슐린은 체내에서 에너지를 위해 글루코오스를 사용할 수 있도록 하는 췌장의 β -세포에 의해 분비되는 호르몬이다. 인슐린 호르몬의 주요 대사 작용 중 하나는 지방 및 근육 세포 내로의 글루코오스 흡수를 촉진시킴으로써 혈당 수준을 조절하는 것이다. 간략하게, 글루코오스가 인슐린에 의해 자극되는 세포내로 들어가면, 세포, 특히 근육 및 지방 세포의 표면에 축적되는 GLUT4 글루코오스 운반 단백질이 상향조절된다 [Furtado *et al.* (2002) *Biochem. Cell. Biol.* **80**:569-578]. GLUT4의 상승된 세포 표면 높이는 지방 및 근육 조직 중에서의 순환 및 저장으로부터 향상된 글루코오스 흡수를 조장한다. 도 1을 참조하면, 흡수시에, 글루코오스는 ATP로부터의 포스포릴기를 글루코오스의 C6에 첨가하여 ADP 및 글루코오스 6-포스페이트를 생성시키는 글루코키나아제로서 또한 널리 공지된 효소인 헥소키나아제 D에 의해 글루코오스 6-포스페이트로 즉시 전환된다. 글루코오스 6-포스페이트는 포스포릴기를 ATP의 제 2 분자로부터의 C1에 첨가하는 포스포프룩토키나아제의 작용에 의해 프룩토오스 1,6-이포스페이트로 전환되는 프룩토오스 6-포스페이트로 전환된다. 효소 알돌라아제 B (알돌라아제)는 프룩토오스 1,6-이포스페이트를 피루베이트로의 최종 전환에 적합한 기질인 디히드록시아세톤 포스페이트 및 글리세랄데히드 3-포스페이트로 전환시키며, 이것은 크레브스 사이클로의 도입시에 아세틸 CoA로 전환된다. 부가적 글리세랄데히드 3-포스페이트가 효소 트리오제 포스페이트 이소머라아제의 작용에 의해 디히드록시

아세톤 포스페이트로부터 생성된다. 해당 과정 동안, 2개의 ATP는 초기에 소비되지만, 2개의 ATP는 이 과정 중에서 나중에 생성되며, 뿐만 아니라, 글루코오스 분자 1개당 NADH의 분자 1개가 최종적으로 전환되어 3개의 ATP분자의 순수 생성을 제공한다.

혈액 중에 존재하는 글루코오스의 양이 현재 에너지 요구량을 초과하면, 이것은 간 및 근육 내에 글리코젠으로서 저장될 수 있거나, 주로 간에서 트리글리세라이드로 전환되고 저장을 위해 지방세포 조직으로 전달된다. 지방질 생합성은 지방산 합성 및 후속 트리글리세라이드 합성의 과정을 포함한다. 반대로, 혈당 수준이 낮게 되면, 상기 과정은 역으로 진행되고, 글루코오스는 아세틸 CoA 및 피루베이트로부터 생성된다. 글루코오스 신생합성은 아세틸 CoA 및 피루베이트로부터 글루코오스를 생성시키는 과정을 의미하며, 본질적으로 해당 작용의 반대이다. 지방질 생합성과 같이 글루코오스 신생합성은 또한 주로 간에서 일어나며, 글루코오스를 체내 세포에 의해 사용되도록 생성시키고 혈류 내로 분비시키는 수단이다.

지난 20년 이상동안 가공 식품에 첨가된 슈크로오스의 한 성분인 프룩토오스 및 주요 감미료 및 방부제 [Hanover and White (1993) *Am. J. Clin. Nutr.* 58(Suppp.):724S-732S; Park and Yelley (1993) *Am. J. Clin. Nutr.* 58(Suppp.):737S-747S]가 또한 체내 에너지의 주된 공급원으로서 사용되지만, 이것은 서로다른 메카니즘을 통해 해당 경로에 들어간다. 글루코오스와는 달리 프룩토오스는 인슐린에 대한 요구를 무시하고, 해당 경로 내로 직접 우회한다 [Elliott *et al.* (2002) *Am. J. Clin. Nutr.* 76:911-922]. 프룩토오스가 혈류 내로 들어가자마자, 대부분(약 70%)은 문맥을 통해 간에 의해 흡수된다 [Toppings and Mayess (1971) *Nutr. Metab.* 13:331-338; Mayes (1993) *Am. J. Clin. Nutr.* 58(Suppp.):754S-765S]. 프룩토오스는 주로 간에서 프룩토오스 1-포스페이트 경로를 통해 처리된다. 도 1을 참조하면, 이 경로에서 제 1 단계는 ATP로부터의 포스포릴기를 프룩토오스의 C1에 첨가하여 ADP 및 프룩토오스 1-포스페이트를 생성시키는 프룩토키나아제의 작용에 의해 프룩토오스를 프룩토오스 1-포스페이트로 포스포릴화시키는 것이다. 프룩토오스 1-포스페이트는 글리세랄데히드 및 디히드록시아세톤 포스페이트로 전환된다. 상기 알돌 분열은 특정 프룩토오스 1-포스페이트 알돌라아제에 의해 촉매된다. 글리세랄데히드는 해당 경로 내로의 도입을 위해 글리세랄데히드 3-포스페이트로 전환되며, 이는 제 2 ATP 분자의 도입을 필요로 한다. 부가적으로, 디히드록시아세톤 포스페이트는 해당 경로 내로의 도입을 위한 트리오제 포스페이트 이소머라아제의 작용에 의해 글리세랄데히드 3-포스페이트로 전환된다. 상기 과정은 2개의 ATP 분자를 필요로 한다. 간에 의한 프룩토오스의 선택적 신속 흡수 및 이용은 대부분의 다른 조직 (즉, 지방질 및 근육)에서 결핍된 효소 프룩토키나아제가 간세포 중에 존재하기 때문이다 [Van den Berghe (1986) in: Metabolic Effects of Dietary Carbohydrates Progress in Biochemical Pharmacology (McDonald & Vrana, eds) 21:32, Karger, Basel, Switzerland; Hallfrisch (1987) in: Metabolic Effectss of Dietary Frictode (Reiser & Hallfrisch, eds), pp. 25-40, CRC Press, Boca Raton, FL].

대안적으로, 프룩토오스는 효소 헥사키나아제에 의해 프룩토오스 6-포스페이트로 포스포릴화될 수 있으며, 이는 주로 신장, 지방질 조직 및 골격근에서 일어난다. 섭취된 프룩토오스 중 약 20%는 신장에 의해 즉시 처리되는 반면, 약 10%는 지방질 조직 및 골격근에 의해 빠르게 흡수되는 것으로 평가된다 [Froesch and Ginsberg (1962) *J. Biol. Chem.* 237:3317-3324; Bergstorm and Hultman (1967) *Acta Med. Scand.* 182:93-107]. 신장, 지방질 조직 및 골격근에서 프룩토오스의 대부분은 프룩토오스 6-포스페이트를 통해 대사작용을 한다. 결론적으로, 소정의 시간에, 매우 낮은 농도의 프룩토오스가 혈류 내에서 순환한다 [McDonald and Turner (1968) *Lancet* 1:841-843; Crossley and McDonald (1970) *Nutr. Metab.* 12:171-178]. 프룩토오스의 장내 흡수량은 글루코오스 또는 슈크로오스의 흡수량보다 적지만, 글루코오스는 장 점막에 의한 프룩토오스의 강한 흡수 반응을 자극한다 [Truswell *et al.* (1988) *Am J. Clin. Nutr.* 48:1424-1430]. 높은 프룩토오스 수준은 순환하는 글루코오스 수준의 관찰할 수 있는 증가를 야기시키는 것으로 보이지는 않는다 [Schwarz *et al.* 1992; Tounian *et al.* (1994) *Am. J. Physiol.* 267:E710].

지방 소비로부터 유발되는 칼로리는 지난 20년 이상 동안 꾸준히 감소되어 왔지만 [Kennedy *et al.* (1999) *J. Am. Coll. Nutr.* 18:207-212], 식이성 전분 또는 복합 탄수화물 섭취량은 오히려 일정하게 유지되어 왔다. 그러나, 이러한 경향과는 대조적으로, 식품 및 음료 산업에 의해 첨가되는 당의 사용은 상당히 증가되어 왔다. 가정 밖의 공급원으로부터 얻어지는 당으로부터의 칼로리의 증가량과 결부되어, 현대의 산업적 식이물 중의 칼로리의 대부분은 당 및 복합 탄수화물 공급원으로부터 유래된다 [Krebs-Smith (2001) *J. Nutr.* 131:527S-535S; Niesen *et al.* (2002) *Prev. Med.* 35:107-113].

지난 30년 이상 동안, 사탕수수 및 사탕무 감미료의 사용이 또한 약 40% 감소되어 왔다 [Kanter (1998) "A dietary assessment of the US Food Supply: Comparing per capita food consumption with food guide pyramid serving recommendations," from the Food and Rural Economics Division, Economics Research Service, U.S. Department of Agriculture, Agricultural Economic Report no. 772]. 대안적으로, 고수준의 프룩토오스 옥수수 감미료의 사용이 약 300% 증가되어 왔다. 서방 세계에서의 주요 감미료로서 슈크로오스로부터 프룩토오스로의 이동에 대한 주원인은 경제적 이유일 것이다. 프룩토오스는 슈크로오스와 글루코오스 둘 모두보다 감미롭고, 또한 생성시키기 더 용이하고 싸다. 프룩토오스 옥수수 감미료는 첨가되는 프룩토오스가 43-44%로 계산되는 청량음료 및 과일음료와 함께 지난 20년 이상

동안 미국 식이물 중의 주요 식품 첨가제가 되어 왔다 [Kanter (1998) "A dietary assessment of the US Food Supply: Comparing per capita food consumption with food guide pyramid serving recommendations," from the Food and Rural Economics Division, Economics Research Service, U.S. Department of Agriculture, Agricultural Economic Report no. 772]. 전체 당 소비량은 전체적으로 가공식품에 대한 고수준의 프룩토오스 옥수수 시럽의 첨가로 인해 여전히 증가되고 있다.

첨가되는 당, 특히 프룩토오스의 건강보조 작용은 이것의 사용이 가공식품에 편재되기 전에는 현실화되지 않았다. 지난 20년 이상 동안의 프룩토오스 사용은 비만 및 당뇨병의 급격한 증가와 결부되어 왔다 [Flegal *et al.* (1998) *Int. J. Obes.* **22**:39-47]. 하기에 상세히 논의되는 바와 같이, 증가된 당, 특히 프룩토오스 소비의 만성적 장기간 작용이 탄수화물 이용, 푸린 대사작용, 조로증 및 지질 대사작용에 대해 매우 유해할 수 있다는 연구가 이루어졌다. 부가적으로, 결과되는 비만은 중양 피사 인자 (TNF α), 인터로킨-6 (IL-6) 및 C-반응성 단백질 (CRP)과 같은 프로-염증성 시토카인의 생성과 함께 체내에서의 지속적 염증 작용을 발생시킨다.

TNF α 및 IL-6의 생성은 전사 인자 NF κ B에 의해 조절된다. NF κ B는 전신 염증, 이것의 당-유도 비만에 대한 관련성 및 후속 발병의 조절에 중요한 역할을 한다 [Lebovitz (2003) *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* **134**:18-27]. NF κ B의 활성화는 성장 인자, 림포카인, 시토카인, UV 방사선, 약제 및 식이물을 포함하는 수가지 생물학적 작용에 의해 활성화되는 스트레스 반응의 부분이다 [Spencer *et al.* (1997) *Int. Immunol.* **9**:1581-1588]. 비활성 형태에서, NF κ B는 I κ B 부류의 억제제 단백질에 의해 결합되어 세포질 중에 다량으로 함유된다. 증가된 프룩토오스 흡수와 같은 식이성 변수는 NF κ B를 활성화시킬 수 있고, I κ B의 포스포릴화를 유발시켜 분자대 분자의 전위를 가능하게 하는 NF κ B를 방출시킬 수 있다. 핵에서, NF κ B는 다양한 유전자의 공통 서열 (5'GGGACTTCC-3')과 결합하여 이들의 전사를 활성화시킨다. 당-유도 비만에 의해 유발되는 전신 염증에서, 이것은 TNF α 및 IL-6의 증가된 발현을 유도한다. 이것은 프로-염증 단백질을 증가시켜서 CRP의 증가를 유도한다.

에너지원으로 프룩토오스의 연속적인 고도의 사용은 탄수화물 대사작용을 차단하여 많은 조직에 의한 전분 및 글루코오스의 사용의 감소를 유도하는 것으로 보고되었다 [Bender and Thadini (1970) *Nutr. Metab.* **12**:22-39; Tuovinen and Bender (1975) *Nutr. Metab.* **19**:161-172]. 특히, 프룩토오스의 연속적 소비는 간에서 핵소키나아제의 하향 조절 및 글루코오스 6-포스페이트의 상향 조절을 유발시킨다 [도 1 참조; Freedland and Harper (1957) *J. Biol. Chem.* **228**:743-751]. 이러한 적응 반응은 간 글리코젠으로의 글루코오스의 전환의 감소를 유도한다 [Vrana *et al.* (1978) *Nutr. Metab.* **22**:262-268; Vrana *et al.* (1978) *Nutr. Metab.* **22**:313-320]. 체장에서, 프룩토오스는 β 세포 중의 프룩토오스 운반 GLUT5 단백질의 저농도로 인해 인슐린 생성을 상향 조절하지 않는다 [Grant *et al.* (1980) *Diabetologia* **19**:114-117; Curry (1989) *Pancreas* **4**:2-9; Sato *et al.* (1996) *Tissue Cell* **28**:637-643]. 이는 타입 II 당뇨병의 주병인인 시간 및 인슐린 불감성에 대해 증가된 혈당을 유도한다. 간은 프룩토오스를 사용하여 적응성 효소 반응을 통해 글리코젠을 발생시킬 수 있지만, 글루코오스보다 훨씬 더 낮은 수준에서 글리코젠으로 전환될 수 있다 [Freedland and Harper (1957) *J. Biol. Chem.* **228**:743-751]. 부가적으로, 슈크로오스 또는 프룩토오스의 증가되고 만성적인 소비는 지방산을 합성하기 위한 간의 증가된 능력을 유도하여, 글루코오스가 해당 경로를 통해 처리될 수 없기 때문에 간의 글리코젠 저장량을 감소시킨다 [Vrana *et al.* (1978) *Metabolism* **27**:885-888]. 이러한 식이물은 또한 에너지 생성을 위해 글루코오스를 사용하기 위한 지방질 및 근육 조직의 능력을 손상시킨다 [Bender and Thadini (1970) *Nutr. Metab.* **12**:22-39; Kelsay *et al.* (1977) *Am. J. Clin. Nutr.* **30**:2016-2022]

프룩토오스가 에너지원으로 사용되는 경우, 해당 과정에서 중간물질의 수준이 증가하지만, 이들 중간물질을 생성시키는 비용이 매우 높다 [Hers (1952) *Bim. Biophys. Acta* **8**:416-423]. 상기 기재한 바와 같이, 프룩토오스가 소비되면, 대부분은 간으로 들어가고 프룩토오스-1-포스페이트로 전환된다. 이와 같이, 본질적으로 글루코오스 대체물로서 다량의 프룩토오스를 소비한 신체는 프룩토키나아제의 작용을 통해 프룩토오스--포스페이트의 형태로 체내의 나머지 부분으로부터 포스페이트 이온을 격리시킨다 [도 1; Woods *et al.* (1970) *Biochem. J.* **119**:2501-510]. 포스페이트 이온이 잔류되지 않기 때문에, ADP의 산화성 포스포릴화가 억제되어 간에 ATP가 저장된다. 추가로 트리오키나아제에 의한 글리세랄데히드-3-포스페이트로의 글리세랄데히드의 전환은 포스페이트 푸울을 고갈시켜서 해당용 기질을 제공한다. 포스페이트 푸울 수준이 충분히 낮아지면, 효소 AMP 데아미나아제 및 5'투클레오티다아제에 의해 대사되는 AMP가 다량으로 생성된다 [Mayes (1993) *Am. J. Clin. Nutr.* **58**(Suppl):754S-765S]. AMP의 대사로 이노신의 수준이 증가하여, 결국에는 다량의 요산의 형성 및 고요산혈증 잠재성을 유도한다.

고요산혈증은 프룩토오스를 유전성 프룩토오스 과민증이 있는 일반인 및 어린이에게 투여한 연구에서 최초로 보고되었다 [Perheentup and Raivio (1967) *Lancet* **2**:528-31]. 프룩토오스가 당뇨병 환자 및 통풍 환자 둘 모두에 비경구적으로 투여되는 경우에, 고요산혈증의 발병률의 증가가 발견되었다 [Hallfrisch (1987) in: *Metabolic Effects of Dietary Fructose* (Reiser & Hallfrische, eds), pp. 25-40, CRC Press, Boca Raton, FL]. 건강한 피검자가 프룩토오스로서 이

들의 에너지 요구량의 약 18%를 소비한 경우에도, 대부분은 고요산혈증의 징후를 나타내었으며, 이는 평균 신체가 체내의 포스페이트 이온 및 ATP 농도의 감소에 민감하다는 것을 제시하는 것이다 [Hallfrisch (1987) in: *Metabolic Effects of Dietary Fructose* (Reiser & Hallfrische, eds), pp. 25-40, CRC Press, Boca Raton, FL].

특히, 어린 남성(14-18세)이 고요산혈증의 위험이 많을 수 있다. [1977-1978 U.S. Department of Agriculture Nationwide Food Consumption Survey]에 따르면, 상기 연령대의 남성은 주로 소다로부터 약 100g/일의 프룩토오스 소비하였다. 상기 시기로부터, 프룩토오스는 또한, 특히 미국에서 통상적 식품 공급물 내로 도입되어 왔다. 소다만 들어있는 2개의 캔은 약 50g의 프룩토오스를 함유한다. 프룩토오스의 평균 소비량은 지난 20년 이상 동안 청년 남성에게 대해 약 64g/일로부터 150g/일만큼 많은 양으로 급격하게 증가되어 왔다 [Kanter (1998) "A dietary assessment of the US Food Supply: Comparing per capita food consumption with food guide pyramid serving recommendations," from the Food and Rural Economics Division, Economics Research Service, U.S. Department of Agriculture, Agricultural Economic Report no. 772; Elliott *et al.* (2002) *Am. J. Clin. Nutr.* **76**:911-922]. 이와 같이, 남성의 전세대가 현재 체내의 포스페이트 및 ATP의 이용가능한 풀의 저하를 경험하고 있다. 고요산혈증의 증가된 위험 이외에, 이것은 체내의 많은 작용에 대해 상당한 영향을 미치며, 단백질 및 핵산 합성의 억제를 유발시켜서, 일반적으로 어린이의 부진한 발육, 노화시의 발병률의 증가 및 조로를 유도할 수 있다 [Maenpa *et al.* (1968) *Science* **161**:1253-1254; Bodee *et al.* (1973) *Eur J. Clin. Invest.* **3**:436-441].

다량의 슈크로오스 및/또는 프룩토오스의 소비에 대한 하나의 특정 관심사는 프룩토오스가 글리케이션(glycation) 또는 핵산, 단백질 및 리포 단백질과 같은 거대분자와 당의 비효소적 교차결합 (메일라아드 반응)을 촉진시킨다는 점이다. 글리케이션은 체내의 노화 과정이 메일라아드 반응에 의해 원조받을 수 있다고 제안한 모니어(Monnier)에 의해 최초로 보고되었다 [Monnier (1989) "Toward a Maillard reaction theory of aging. in: the Maillard Reaction in Aging, Diabetes, and Nutrition." (Baynes, JW & Monnier VN, eds.), pp. 1-22, Alan R. Liss, New York, NY]. 메일라아드 반응에서, 글루코오스 및 프룩토오스와 같은 당은 초기에 단백질 또는 핵산의 N-말단 아미노기와 반응하여 불안정한 시프 염기를 생성시키며, 이것은 재배열을 일으켜서 더욱 안정한 화합물을 생성시킨다. 시간 경과후, 글리케이팅된 단백질/아미노산에 결합된 당 부분은 화학적으로 변형되어 첨단 글리케이션 최종생성물(Advanced Glycation Endproducts)(AGEs)로 불리우는 분자 구조가 된다. AGE는 이들이 부착된 단백질의 고유 작용을 방해할 수 있다. 부가적으로, 반응성 산소 화학종(ROS)의 존재하에, AGE는 인접 단백질 스트랜드와 공유 교차결합될 수 있다. 이와 같이, 단백질은 신체에 의해 분열되어야 하는 큰 작용을 형성하는 공유 결합 형성을 통해 다른 거대분자에 완전히 공유가이드된다.

이론상, 알도오스와 케토오스는 둘 모두 메일라아드 반응에 참여할 수 있지만[Yaylayan and Huyghues (1994) *Crit. Rev. Food Sci.* **34**:321-369], 글루코오스는 프룩토오스보다 반응성이 훨씬 더 작은 것으로 밝혀졌다 [Bunn and Higgins (1981) *Science* **213**:222-4; McPherson *et al.* (1988) *Biochemistry* **27**:1901-1907]. 유리 아미노기를 갖는 모든 분자는 생체내에서 메일라아드 반응을 일으킬 수 있다. 그러나, 일반적으로, 리신의 ε-아미노기가 글리케이션에서 주요 반응물이다. 아르기닌, 히스티딘, 트리오신, 트리트론, 세린 및 트레오닌과 같은 다른 아미노기가 또한, 단백질과 거대분자 사이의 메일라아드 반응에 참여되어 왔다 [Monnier (1989) "Toward a Maillard reaction theory of aging. in: the Maillard Reaction in Aging, Diabetes, and Nutrition." (Baynes, JW & Monnier VN, eds.), pp. 1-22, Alan R. Liss, New York, NY, 1989].

당뇨병 환자는 이들의 식이물 중의 글루코오스에 대한 대체물로서 프룩토오스가 사용되는 경우에 글리케이션 작용에 특히 민감하다. 상기 기재된 바와 같이, 프룩토오스는 통상적으로 혈액 중에 저농도로 존재하지만, 당뇨병에 있어서는 글루코오스에 대비하여 동일하거나 더 높은 농도의 프룩토오스가 각막 수정체 및 신경에서 발견되었다 [Jadziniak *et al.* (1981) *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **20**:314-326; Mayhew *et al.* (1983) *Diabetologia* **24**:13-15]. 이러한 고농도의 프룩토오스는 수정체 중의 단백질들 사이의 글리케이션을 유발시켜서 실명을 야기한다 [Mcpherson *et al.* (1988) *Biochemistry* **27**:1901-1907]. 지난 20년 이상 동안 프룩토오스 소비량의 증가와 관련하여[Park and Yeltley (1993) *Am. J. Clin. Nutr.* **58**(supp):737S-747S], 실명이 당뇨병과 관련된 가장 유력한 미세혈관 합병증임은 놀라운 점이 아니다 [Jochmann and Hammes (2002) *Z. Arzsch. Forbild. Qualitatssich.* **96**:167-174].

고프룩토오스 섭취와 관련된 모든 문제점 중에서, 프룩토오스는 지질 축적, 지방질 생합성 및 체중 증가에 작용한다는 것은 매치되지 않는다. 개발도상국에서는, 심혈관계 질환에 있어서의 지방 및 콜레스테롤의 위험성에 대한 극단적 인식, 당뇨병에 대한 대체 감미료로서의 프룩토오스의 승인 및 프룩토오스 소비의 위험성의 인식의 부족으로 인해 저지방, 고탄수화물 식이물이 유력하다 [Gerrits and Tsalikiann (1993) *Am. J. Clin. Nutr.* **58**(Supp.):796S-799S; Sonko *et al.* (1993) *Acta Physiol. Scand.* **147**:99-108]. 이것은 하기에 논의되는 이유로 지난 30년 이상 동안 체중 증가 및 비만의 증가와 상관한 프룩토오스 소비의 많은 증가를 유도하였다.

단당, 특히 프룩토오스는 이들이 현재의 에너지 요구량을 초과하고 지방질 생합성이 일어날 정도로 섭취된다 [Kazumi *et al.* (1997) *Endocrinol. J.* 44(2):239-245; Noguchi and Tanaka (1995) *Obes. Res.* 3(Supp.2):195S-198S]. 상기 기재된 바와 같이, 지방질 생합성은 지방산 합성 및 후속 트리글리세라이드 합성 과정을 포함한다. 다당류를 저장하기 위한 고등 동물의 제한된 용량 때문에, 글루코오스 및 프룩토오스와 같은 단당이 현재의 에너지 요구량 및 저장 용량을 초과하는 양으로 섭취되는 경우에, 이들은 트리아실 글리세롤로 전환되고 지방질 또는 지방 조직에 저장된다. 본원에 기술된 조성물이 지방질 생합성에 어떻게 영향을 미치는 지를 이해하기 위해, 먼저 체내에서의 지질 생성의 경로를 이해해야 한다. 도 1은 아실 글리콜, 아세틸-CoA 및 궁극적으로는 매우 저밀도의 지질(VLDL)의 생성에서 프룩토오스와 글루코오스 사이의 상호작용을 예시한 것이다. 지방이 탄수화물로부터 생성되는 2가지 주된 메카니즘이 있다. 첫 번째로, 과량의 글루코오스가 아세틸 CoA의 축적 및 신생(De novo) 지방질 생합성을 통한 지방 생성 쪽으로 향한다. 도 1을 참조하면, 과량의 아세틸 CoA가 아세트 CoA 카르복실라아제에 의해 말로닐 CoA로 전환되고, 이것은 아실 CoA로 전환된다. 아실 CoA는 에스테르화 반응을 통해 지방질 생합성에 참여하고, 글리세롤-2-포스페이트 아실 트랜스퍼라아제의 작용에 의해 아실 글리세롤로 전환된다. 콜레스테롤과 조합하여 아실 글리세롤은 매우 저밀도의 지질(VLDL)로 전환된다. 인슐린이 상기 과정에 대해 정효과를 가져서 신생 지방질 생합성을 유도한다 [Park *et al.* (1997) *J. Lipid Res.* 38:2529-2536].

두 번째로, 과량의 프룩토오스가 글리세롤-3-포스페이트로 전환되는 디히드록시아세톤 포스페이트를 에너지 요구량을 초과하는 양으로 축적시킴으로써 지방 생성 쪽으로 향한다 (도 1 참조). 글리세롤-3-포스페이트는 글리세롤-3-포스페이트 아실 트랜스퍼라아제에 의해 에스테르화되어 아실 글리세롤을 생성시키며, 이것은 콜레스테롤과 함께 VLDL을 생성시킨다. 해당 경로를 통해 프룩토오스를 처리하는 데에 있어서의 높은 에너지 비용으로 인해, VLDL을 통한 지방질 생합성은 신체에 대해 에너지 절감으로 나타난다. 글루코오스로부터의 글리코겐 석출(2.5몰 ATP/몰 글루코오스)이 또한 프룩토오스로부터의 석출(3.5몰 ATP/몰 프룩토오스)보다 효율적이다 [Tapp and Jaquier (1993) *Am. J. Clin. Nutr.* 58:766S]. 그러나, 상기 설명한 바와 같이, 프룩토오스 메카니즘은 해당 및 글리코겐 석출에 대해 부정효과를 가져서, 주요 해당 효소의 유전자 및 단백질 발현을 억제시키고, 포스페이트를 간으로부터 제거하여 ATP 생성을 감소시키고, 최종적으로 프룩토오스 유도 비만에서 일반적 대사 산물을 감소시킨다.

프룩토오스가 글루코오스보다 더 지방질 생합성에 효과적이라는 수가지 연구가 제안되었다. 연속적으로 다량의 프룩토오스를 공급한 쥐는 이들의 혈액 중의 VLDL 트리글리세라이드의 증가된 농도를 나타내었다 [Herman *et al.* (1970) *Fed. Proc.* 29:1302-1307; Steiner *et al.* (1984) *Am. J. Physiol.* 246:E187-E192; Kazumi *et al.* (1986) *Am. J. Physiol.* 250:E325-E330]. 프룩토오스가 섭취되면, 고수준의 혈장 트리글리세라이드가 즉각적으로 생성되며, 쥐에서 글리세롤 및 지방산 생성이 증가한다 [Reiser (1987) "Lipogenesis and blood lipids," in *Metabolic effects of dietary fructose*, (Reiser S & Hallfrisch J, eds.), pp. 83-111, CRC Press, Boca Raton, FL; Hallfrisch (1990) *FASEB J.* 4:2652-2660]. 프룩토오스의 만성적 소비는 또한, 지방산 신타아제 [Bruckdorfer *et al.* (1972) *Biochem. J.* 129:439-446] 및 글리세롤-3-포스페이트 데히드로게나아제 [Borrebach *et al.* (1976) *Circ. Res.* 38:1-21; Deqlerecq *et al.* (1982) *Biochem. J.* 204:247-256]와 같은 지방질 생합성에 참여하는 효소 또는 mRNA의 수준을 증가시켰다. 반대로, 프룩토오스의 만성적 식이물은 ATP-시트레이트 리아제 [Moser and Berdamier (1974) *J. Nutr.* 104:687-94; Shafir *et al.* (1975) *Isr. J. Med. Sci.* 11:1150-1154; Winder *et al.* (1975) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148:1150-1154], 아세틸-CoA 카르복실라아제 [Bruckdorfer *et al.* (1972) *Biochem. J.* 129:439-446; Winder *et al.* (1975) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148:1150-1154; Waterman *et al.* (1975) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 150:220-225], 글루코오스-6-포스페이트 데히드로게나아제, NADP 말레이트 데히드로게나아제 및 피루베이트 키나아제를 포함하는 많은 주요 해당 효소의 활성을 감소시켰다. 그러나, 전분의 섭취는 이들 효소의 활성을 향상시켰다 [Vrana and Fabry (1983) *World Res. Nutr. Diet* 42:56-101]. 특히, 글리세롤-3-포스페이트 데히드로게나아제의 유도는 디히드록시아세톤 포스페이트를 글리세롤-3-포스페이트로 전환시킴으로써 간에서의 VLDL 함량의 증가를 유도한다 (도 1 참조).

지방질 생합성은 만성적으로 프룩토오스 식이물 [Christophe and Nayer (1968) *AmP. J. Physiol.* 197:55-59] 또는 슈크로오스 식이물 [Fabry *et al.* (1968) *Nutr. Dieta* 10:81-90; Tepperman and Tepperman (1970) *Fed. Proc.* 29:1284-1293]V를 공급한 쥐의 간에서 증가하는 것으로 입증되었다. 다량의 프룩토오스를 공급한 쥐는 기준 물질인 전분 또는 글루코오스 보충 식이물과 비교하여 기관 중량의 많은 증가 및 증가된 지질 함량을 나타내었다 [Wapnir and Devas (1995) *Am. J. Clin. Nutr.* 61:105-110]. 신장은 동물에서 고프룩토오스 식이물에 대해 더 작은 정도로 영향받는다. 심장 및 고환은 영향받지 않는다. 프룩토오스 유도 지방질 생합성이 지방을 생성시키는 주요 경로임을 제시하는 이들 연구에서 전체 간 중량에 대해 최소 한도로 고지방이 고프룩토오스 식이물에 첨가되었다 [Wapnir and Devas (1995) *Am. J. Clin. Nutr.* 61:105-110].

지금까지 이루어진 연구의 대부분은 식이물을 엄밀히 조절할 수 있는 쥐에서 수행되었다. 그러나, 증가된 프룩토오스 소비가 인체에 대해 유해하다는 증거가 있다. 수가지 연구는 프룩토오스가 남성 및 여성에 있어서 체중 증가에 대해 한정적

작용을 함을 입증하였다. 예를 들어, 당뇨병이 있는 4명의 14세 정도의 남성의 식이물에 고프룩토오스 옥수수 시럽으로 감미시킨 소다의 2개의 캔의 등가물을 하루 또는 불규칙하게 추가의 50-60g의 프룩토오스를 보충시킨 경우에, 이들은 모두 최종적으로 중량 증가를 나타내었다 [Anderson *et al.* (1989) *Diabetes Care* 12:337--344]. 에너지 요구량의 28%로서 인공 감미료 또는 슈크로오스(50% 프룩토오스)를 소비시킨 과체중 환자들을 비교한 연구에서, 슈크로오스 보충무를 섭취한 이들 환자는 10주 동안 지방 질량 및 혈압의 증가를 나타내었다 [Astrup *et al.* (2002) *Am. J. Clin. Nutr.* 75(Suppl):405S (abstract)]. 추가로, 라벤(Raben) 등은 체중 변화를 나타내지 않은 슈크로오스(50% 프룩토오스)를 섭취한 환자와는 대조적으로, 전분을 섭취한 환자가 14일 이상 동안 체중이 감소되었음을 입증하였다 [Raben *et al.* (1997) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21:846-859]. 이러한 관찰은 모두 마르고 살찐 피검자 둘 모두에서 프룩토오스 유도 지방질 생합성이 증가됨을 입증한 슈바르쯔(Schwarz) 등에 의해 수행된 연구들과 직결된다 [Schwarz *et al.* (1995) *J. Clin. Invest.* 96:2735-2743].

특정 프로-염증 마아커가 체중 증가 및 비만과 연관된다. 이러한 마아커로는 TNF α , IL α 및 CRP가 있다. TNF α 는 지방세포에 의해 발현되고 분비되며, 비만 및 BMI와의 직접 상관을 나타내지만, 인슐린 불감성 및 고인슐린혈증에는 필수적이지 않다 [Hotamisligil *et al.* (1993) *Science* 259:87-91; Ronnema *et al.* (2000) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:2728-2732; Berberoglu (2001) *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 14:543-547].

체중 인덱스(BMI)는 키 및 체중에 근거한 체지방의 측정값이다. BMI는 전반적 비만의 측정값으로서 사용되며, 심장질환, 암 또는 당뇨병과 같은 만성 질환을 발달시킬 잠재성과 관련된 많은 인자중 하나이다. 만성 질환을 발달시킬 위험성을 평가하는 데 있어서의 다른 중요한 인자는 식이물, 육체 활동도, 허리 둘레, 혈압, 혈당 수준, 콜레스테롤 수준 및 가족 병력을 포함한다. BMI는 하기와 같이 계산된다 :

$$BMI = \{ \text{체중(lbs)} / (\text{키(in)})^2 \} \times 703$$

피검자는 BMI가 2.5-29.9kg/m²인 경우에는 과체중으로 평가되고, BMI가 30kg/m² 이상인 경우에는 비만으로 평가된다. BMI가 25kg/m² 미만인 피검자는 정상 체중을 갖는 것으로 평가된다.

신체에는 3가지 유형의 지방과다증, 즉 피하, 내장 및 기관 지방과다증이 있다 [Cinti (2000) *Eat Weight Disord.* 5:132-142]. 간(기관) 지방과다증은 프룩토오스 소비와 고도로 연관된 것으로 입증되었다 [Wapnir and Devas (1995) *Am. J. Clin. Nutr.* 61:105-110]. 다른 한편으로는, 내장 지방과다증은 프룩토오스/슈크로오스를 포함하는 다양한 지방 및 탄수화물 공급원의 섭취와 연관된다 [Tarui *et al.* (1991) *Int. J. Obes.* 2(Suppl):1-8; Kero *et al.* (1991) *Int. J. Obes.* 15:205-211]. 내장 지방과다증의 정도가 증가하면, 신체에 의해 발생하는 TNF α 의 양이 증가한다 [Tsigos *et al.* (1999) *Metabolism* 48:1332-5; Vgontzas *et al.* (2000) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:1151-1158]. 고탄수화물/프룩토오스 식이물이 내장 지방과다증을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

TNF α 는 글루코코르티코이드 유도 지방 분해를 유발시켜서 신생 지방 합성을 위한 부가적 푸울로서 작용할 수 있는 증가된 농도의 순환하는 비-에스테르화 지방산을 방출시키는 지방질 조직으로부터의 IL-6의 분비를 유도한다 [Patton *et al.* (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:8313-8317; Fried *et al.* (1998) *Endocrinol. Metab.* 83:847-850]. 고탄수화물/프룩토오스 공급 LDL-수용기 결핍 마우스에서, 동맥경화 병변은 훨씬 더 큰 병변 형성을 유도하는 단백질의 유전자 발현을 조장하는 전사 인자를 유도하는 TNF α 의 고수준을 포함한다 [Goetze *et al.* (2001) *Atherosclerosis* 159:93-101].

급성 상은 손상 또는 염증의 상태를 나타내며, 여기에서 IL-6가 CRP 및 피브리노겐과 같은 특이 염증 단백질의 유전자 및 단백질 발현을 유도한다 [Heinrich *et al.* (1990) *Biochem. J.* 265:621-636]. 다른 시토카인은 급성 상에서 이러한 작용을 수행하지 않는다. 증가된 BMI와 혈청 피브리노겐 농도 사이에 강한 상관 관계가 있는 것으로 널리 공지되어 있지만 [Krobot *et al.* (1991) *Arterioscler. Thrombb.* 12:780-788], 비정상 지방 세포가 IL-6를 생성시키고 분비시킨다는 것이 발견되기 전까지는 연관성이 명백하지 않았다 [Mohamed-Ali *et al.* (1997) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:4196-4200]. 이와 같이, 체내의 IL-6 수준, BMI 및 내장 지방과다증 사이에는 직접적 상관 관계가 있다.

IL-6의 이차 작용은 상기 기재된 것보다 훨씬 더 손상될 수 있다. 내장 지방 세포로부터의 IL-6 분비는 문맥에 의해 일차적으로 일어나서 간세포에 대해 일차적으로 작용한다. TNF α 와 같이, IL-6는 또한 간에서 지방 분해를 조장하지만, 이것은 특히 혈중 피브리노겐의 고농도 및 심혈관 질환의 발병을 유도하는 피브리노겐 유전자 발현을 증가시킨다 [McCarty (1999) *Medical Hypotheses* 52:465-477].

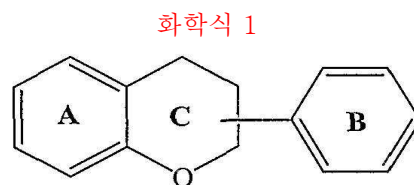
증가된 BMI 및 TNF α 와 IL-6 농도 사이에 상관 관계가 있기 때문에, 연구자들은 CRP에 대한 상관 관계를 찾았다. CRP 혈청 농도와 BMI 사이에 직접적인 상관 관계가 있는 것으로 발견되었다 [Visser *et al.* (1999) JAMA 282:2131-2135]. 사실상, BMI와 CRP 농도 사이에는 거의 선형 관계가 있다.

TNF α 및 IL-6와 비교하여, 내장 지방과다증과 CRP 농도 사이에 훨씬 더 강한 상관 관계가 발견되었으며[Forouhi *et al.* (2001) Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 25:1327-1331], 이 관계는 급성 상 심혈관 질환이 진행중인 동안 팔 c-동맥에서 내피 작용으로 일차 예보자가 될 수 있을 정도로 크다 [Brooks *et al.* (2001) Am. J. Cardiol 88:1264-9]. 과량의 프록토오스 및 슈크로오스 섭취는 CRP의 발현을 유도하는 IL-6의 고수준을 유도하는 TNF α 의 증가된 분비로 인해 CRP의 증가를 거의 일정하게 유도한다. 간에서 프록토오스-유도 지방질 생합성의 상향 조절에 의해 초기에 유발되는 상기 시토카인 캐스케이드는 비만, 심혈관 질환, 당뇨병 및 다른 많은 질환에서 일차 단백질 결정인자에 대해 반응성이다 [McCarty (1999) Medical Hypotheses 52:465-477]. 프록토오스 및 당-유도 체중 증가의 감소는 이들 염증 기본 질환을 예방하는 데 있어서 매우 중요하다.

"전분 차단제"는 α -아밀라아제의 작용을 부분적으로 억제하여 전분이 글루코오스의 공급원으로서 충분히 이용되지 않는 소화관을 통해 통과하도록 하는 식물로부터 유도되는 화합물이다. 특히, 강낭콩으로부터 단리된 추출물인 파제올라민(phaseolamin)이 α -아밀라아제의 억제를 통한 탄수화물 분해를 차단하는 데에 효과적인 것으로 밝혀졌다 [Marshall and Lauda (1975) J. Biol. Chem. 250:8030-8037]. 다양한 식물 공급원으로부터 단리된 많은 "전분 차단제"가 현재 시판중이다. 그러나, 당-유도 체중 증가에 작용하는 식물 및 식물 추출물에 대한 포괄적 연구는 단지 하나의 결과만을 발생시켰다. 전통적인 중국 의약품인 Bofu-tsusho-san(BOF)가 간에서 트리글리세라이드 합성을 억제하고, 지방 세포에서 지방 분해를 향상시켰다 [Morimoto *et al.* (2001) Nippon Yakuigaku Zasshi 117:77-86]. 그러나, 상기 추출물의 분석에 의하면, 이것은 지방 세포에서 포스포디에스테라아제(PDE) 활성을 억제하는 에페드린 및 d-슈도에페드린을 함유하여, 체중 증가의 억제에 대한 효과가 고려되는 것으로 밝혀졌다 [Yoshida *et al.* (1995) Int. J. ObesJ. Relat. Metab. Disord. 19:717-7225]. 체중 감소에 사용되는 또다른 널리 공지된 식물 추출물인 무 후양(Mu Huang)이 또한 에페드린 유사 물질을 함유한다 [Boozer *et al.* (2002) Int. J. ObesJ. Relat. Metab. Disord. 25:593-604; Boozer *et al.* (2002) Int. J. ObesJ. Relat. Metab. Disord. 25:316-324]. 수가지 단기간 o이임상 연구를 통해, 무 후양이 카페인 및 파라나와의 조합에 안전한 것으로 입증되었으며, 최근 보고서는 에페다 함유 체중 감소 제조물이 심한 심장 부작용을 가짐을 제시하였다.

본원에 기술된 물질의 조성물은 전분 분해에 작용하는 α -아밀라아제 억제제를 함유하지 않고, 당 대사작용 및 체중 증가에 작용하는 에페드라, 에페드린 또는 슈도에페드린도 함유하지 않는다. 상기 추출물은 프록토오스 이용의 감소를 통해 고당 식이물에서 체중 증가를 감소시키고, 비만과 연관된 프로-염증성 시토카인을 감소시키고, 체중 감소에 도움을 줄 수 있다.

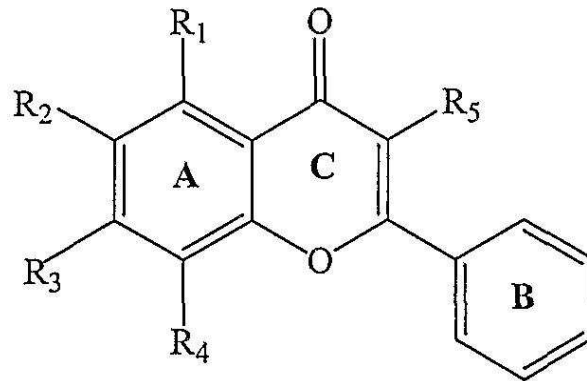
플라보노이드 또는 바이오플라보노이드가 널리 분포된 균의 천연 생성물이며, 항박테리아, 항염증, 항알레르기, 항돌연변이, 항바이러스, 항종양, 항혈전 및 혈관이완 활성을 갖는 것으로 보고되었다. 상기 균의 화합물에 공통적인 구조 단위는 하기 일반식에 의해 표현되는 바와 같이 3-탄소 고리의 어느 한쪽 측면 상에 2개의 벤젠 고리를 포함한다 :



상기 일반적 3-고리 구조에 결합된 수산기, 당, 산소 및 메틸기의 다양한 조합이 프라바놀, 플라본, 플라반-3-올(카테킨), 안토시아닌 및 이소플라본을 포함하는 다양한 부류의 플라보노이드를 생성시킨다.

유리-B-고리 플라본 및 플라보노이드는 하기 일반식에 의해 표현되는 바와 같이 방향족 B 고리 상에 치환기를 갖지 않는 특정 부류의 플라보노이드이다:

화학식 2



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 -H, -OH, -SH, -OR, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸-알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 선택되며,

여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물, 카아보네이트 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

플라보노이드는 널리 분포된 군의 천연 생성물이므로, 유리-B-고리 플라보노드는 비교적 희박하다. 천연 공급원으로부터 합성되거나 유리된 총 9396개의 플라보노이드 중에서, 단지 231개의 유리-B-고리 플라보노이드만이 알려져 있다 [The Combined Chemical Dictionary, Chapman & Hall/CRC, Version 5:1 June 2001]. 유리-B-고리 플라보노이드는 다양한 생물학적 활성을 갖는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 갈란긴(3,5,7-트리히드록시플라본)은 산화방지제 및 자유라디칼 포착제로서 작용하며, 항-유전자독성 및 암의 화학적 예방을 위한 약속된 캔디데이트인 것으로 믿어진다 [Heo *et al.* (2001) *Mutat. Res.* 488(2):135-150]. 이것은 티로시나아제 모노페놀라아제의 억제제 [Kubo *et al.* (2000) *Bioorg. Med. Chem.* 8(7):1749-1755] 및 토끼 심장 카르보닐 환원효소의 억제제 [Imamura *et al.* (2000) *J. Biochem.* 127(4):653-658]이고, 향미생물 활성을 가지며 [Afolayan and Meyer (1997) *Ethnopharmacol.* 57(3):177-181], 항바이러스 활성을 갖는다 [Meyer *et al.* (1997) *Ethnopharmacol.* 56(2):165-169]. 2개의 또다른 유리-B-고리 플라보노이드인 바이칼레인 및 갈란긴은 사람 유방암 세포에 대해 항증식 활성을 갖는다 [So *et al.* (1997) *Cancer Lett.* 112(2):127-133].

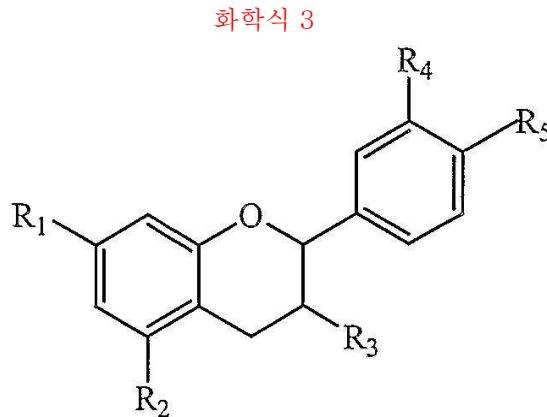
전형적으로, 플라보노이드는 이들의 이용성에 근거하여 불규칙적으로 활성에 대해 시험되었다. 경우에 따라, p-당단백질에 대한 고친화성 결합에 필요한 B-골고리 치환 [Boumendjel *et al.* (2001) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11:75-77]; 강심 작용 [Itoigawa *et al.* (2001) *J. Ethnopharmacol.* 65(3):267-272]; 리놀레산 히드رو과산화물-유도 독성에 대한 내피세포에 대한 보호 작용 [Kaneko and Baba (1999) *Biosci Biotechnol. Biochem* 63(2):323-328]; COX-1 억제 활성 [Wang (2000) *Phytomedicine* 7:15-19] 및 프로스타글란딘 엔도페록시드 신타아제 활성 [Kalkbrenner *et al.* (1992) *Pharmacology* 44(1):1-12]과 같이, 특이적 생물학적 활성에 대해 B-고리 상의 치환의 요건이 강조되었다. 단지 몇개의 공보만이 유리-B-고리 플라보노이드의 비치환된 B-고리의 중요성을 언급하였다. 예를 들어, 잠재적 항응고제로서 NAD(P)H 귀는 수용체 산화환원 효소를 억제하는 2-페닐 플라본의 사용이 언급되었다 [Chen *et al.* (2001) *Biochem. Pharmacol.* 61(11):1417-1427].

중국의 약용 식물인 스쿠텔라리아 바이칼렌시스 (*Scutellaria baicalensis*)는 바이칼레인, 바이칼린, 위고닌 및 바이칼레노시드를 포함하여 상당한 양의 유리-B-고리 플라보노이드를 함유한다. 통상적으로, 상기 식물은 열 제거, 화염 제거, 습

기-온난 및 여름 열 신드롬; 고열로부터 유발되는 조갈증, 종창, 욕창 및 다른 발열성 피부 감염; 급성 편도선염, 후두인두염 및 성홍열과 같은 상부 호흡기 감염; 바이러스성 간염; 신염; 펠비티스(pelvitis); 이질; 토혈 및 코피를 포함하여 많은 질환을 치료하기 위해 사용되어 왔다. 상기 식물은 또한 유산을 방지하기 위해 통상적으로 사용되어 왔다 [Encyclopedia of Chinese Traditional Medicine ShangHai Science and Technology Press, ShangHai, China, 1998]. 임상적으로, 스크텔라리아는 현재 소아 폐렴, 소아 박테리아성 설사, 바이러스성 간염, 급성 담낭염증, 고혈압, 절단 및 수술로부터 유발되는 국부적 급성 염증, 천식 및 상부 호흡기 감염과 같은 질환을 치료하기 위해 사용된다 [Encyclopedia of Chinese Traditional Medicine ShangHai Science and Technology Press, ShangHai, China, 1998]. 보도에 따르면, 천식을 치료하기 위한 세쿠텔라리아 뿌리의 약리 효과는 유리-B-고리 플라보노이드의 존재 및 호산성 물질의 에오타신 관련 점증의 억제에 관련된다 [Nakajima *et al.* (2001) *Planta Med.* 67(2):132-135].

지금까지, 많은 천연 유리-B-고리 플라보노이드가 다양한 용도로 시판되어 왔다. 예를 들어, 스크텔라리아 추출물의 리포솜 형성은 피부 보호를 위해 사용되어 왔다 [미합중국 특허 제5,643,598호, 제5,44,983호]. 바이칼린은 암유전자에 대한 이것의 억제 효과로 인해 암을 예방하기 위해 사용되어 왔다 [미합중국 특허 제6,290,995호]. 바이칼린 및 다른 화합물은 항바이러스제, 항박테리아제 및 면역조절제[미합중국 특허 제6,083,921호] 및 천연 산화방지제[폴란드 공보 제9,849,256호]로서 사용되어 왔다. 크리신은 이것의 불안 감소 성질을 위해 사용되어 왔다 [미합중국 특허 제5,756,538호]. 항염증성 플라보노이드는 상부직장 및 결장 질환의 억제 및 치료[미합중국 특허 제5,858,371호] 및 리포시게나아제의 억제[미합중국 특허 제6,217,875호]를 위해 사용되어 왔다. 이들 화합물은 또한 연결 조직의 치유 및 유지를 위해 글루코사민 콜라겐 및 다른 성분들과 제형화된다 [미합중국 특허 제6,333,304호], 플라보노이드 에스테르는 미용 조성물 중의 활성 성분을 구성한다 [미합중국 특허 제6,235,294호]. 2002년 3월 1일에 출원된 미합중국 특허 출원 제10/091,362호("Identification of Free-B-Ring Flavonoids as Potent Cox-2 Inhibitors")는 유리-B-고리 플라보노이드를 포함하는 조성물 또는 유리-B-고리 플라보노이드의 혼합물을 함유하는 조성물을 이들을 필요로 하는 수용자에게 투여함으로써 시클로옥시게나아제 효소 COX-2를 억제시키는 방법을 기술하고 있다. 이 출원은 첫 번째로 유리-B-고리 플라보노이드들 사이의 결합 및 COX-2 억제 활성을 보고하고 있다. 이 출원은 전체 내용이 본원에 참고문헌으로 인용된다.

플라반은 하기 일반식에 의해 표현되는 화합물, 이량체, 삼량체 및 다른 중합된 플라반을 포함한다:



상기 식에서,

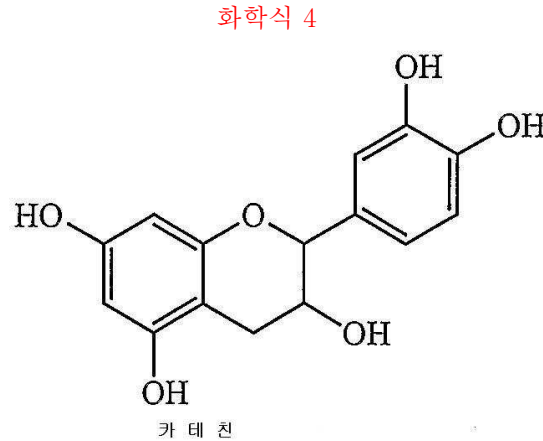
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 각각 -H, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -OR, -SR, -NH₂, -NRH, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 및 갈레이트, 아세테이트, 신나모일 및 히드록실-신나모일 에스테르, 트리히드록실벤조일 에스테르 및 카페오일 에스테르를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는 언급된 치환기의 에스테르; 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸 알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 클리코사이드로 구성된 군으로부터 선택되며,

여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물, 카아보네이트 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

카테킨은 주로 녹차에서 발견되는 플라반이며, 하기 구조를 갖는다:



카테킨은 단독으로 그리고 차에서 발견된 플라보노이드와 함께 작용하며, 항바이러스 활성 및 산화방지 활성 둘 모두를 갖는다. 카테킨은 바이러스성 감염의 치료에 효과적인 것으로 입증되었다. 이것은 또한 심장, 신장, 폐 및 비장에 대한 산화성 손상을 예방하는 것으로 보인다.

다양한 식물 공급원, 특히 녹차 잎으로부터의 카테킨 및 이것의 유도체는 HPV 감염 침구 콘딜롬의 치료[첸Cheng의 미합중국 특허 제5,795,911호] 및 유두종 바이러스에 의해 유발되는 과형성의 치료[첸의 미합중국 특허 제5,968,973호 및 제6,197,808호]에 사용되어 왔다. 카테킨 및 이것의 유도체는 또한, 피부암, 건선, 하지정맥 또는 하부 안구 서클과 같은 포유류 조직에서의 혈관신생을 억제하기 위해[앤더슨(Anderson)의 미합중국 특허 제6,248,341호], 마우스에 대한 UVB-유도 종양형성에 대해[Agawal *et al.* (1993) Photochem. Photobiol. 58:695-700], 유전자 발현 및 효소 활성의 수준에서 일산화질소 신타아제를 억제하기 위해[첸의 미합중국 특허 제5,922,756호] 그리고 머리털 성장제로서[다카하시(Takahashi)의 미합중국 특허 제6,126,940호] 국부적으로 사용되어 왔다. 카테킨 기재 조성물은 또한, 좌창의 치료를 위해[무라드(Murad)의 미합중국 특허 제5,962,517호], 소화 기관의 조직을 강화시키기 위해[쉬(Shi)의 미합중국 특허 제5,470,589호] 그리고 남성호르몬 질병 관련 질환 및 암을 치료하는 데 있어서의 5-알파-환원효소 활성을 억제하기 위해[리아오(Liao)의 미합중국 특허 제5,605,929호] 다른 추출물 및 비타민과 제형화될 수 있다. 녹차 추출물은 특히 활성 성분의 확인 없이 COX-2 효소를 억제함으로써 염증을 감소시키기 위해 7가지의 다른 식물 추출물과 제형되어 왔다 [뉴마아크(Newmark)의 미합중국 특허 제6,264,95호].

플라반, 케르세틴 및 피세틴은 지방분해를 자극하는 데 있어서 활성의 억제와는 상반되게 지방질 조직에서 PDE 활성을 자극하는 것으로 입증되었다 [Kuppusamy and Das (1994) Biochem. Pharmacol. 47:521-529]. 케르세틴 및 피세틴은 에피네프린의 존재 및 부재하에 투여량 의존 방식으로 PDE 활성을 자극하여 고리형 AMP의 세포내 축적을 유발시켰다. 부가적으로, 이들의 작용은 공지된 지방분해제인 테오필린의 첨가에 의해서는 효과가 증가되지 않고, 오히려, 이들의 작용은 특정 β -아드레노셉터 아고니스트인 이소프려테레놀의 첨가에 의해 억제되었으며, 이는 케르세틴 및 피세틴이 β -아드레노셉터에 결합시킴으로써 에피네프린과 상승적으로 작용함을 제시하는 것이다. 카테킨은 또한 에피네프린의 부재하에 PDE 활성을 자극하며, 이는 이것이 β -아드레노셉터를 약하게 결합시킴을 제시하는 것이다 [Kuppusamy and Das (1992) Biochem. Pharmacol. 44:1307-1315]. 더욱더, 1개월 이상 동안의 마우스에 대한 연구에서, 녹차 카테킨은 간에서 아실 CoA 산화효소, 중간사슬 아실 CoA 데히드로게나아제, 뿐만 아니라, β -산화 활성의 증가를 유발시켜서 지질 분해 대사를 증가시켰다 [Mirase *et al.* (2002) Int. J. Obess. Metab. Disord. 26:1459-1464].

프록토오스-유도 비만에 대한 카테킨의 효과는 알려지지 않았다. 또한, 바이칼레인, 바이칼린 또는 위고닌이 프록토오스 대사에 작용한다는 증거도 없다. 아직까지, 2가지 약용식물의 조합물을 함유하는 추출물은 하기에 설명하는 바와 같이 프록토오스 대사를 변경시키지 않는다.

아카시아는 콩과 나무 및 관목의 속이다. 아카시아 속은 콩과식물의 과 및 미모사아과 식물의 아과에 속하는 1000개보다 많은 종을 포함한다. 아카시아는 중남미, 아프리카, 아시아의 일부 및 가장 많은 풍토성 종을 갖는 오스트레일리아의 열대 및 아열대 지역에 넓게 분포되어 있다. 아카시아는 숲이 종종 개방 가시 관목의 상태로 있는 건조하고 메마른 지역에서 주로 성장한다. 아카시아 속은 주로 잎의 형태에 근거하여 3가지 아속, 즉 아카시아, 아쿨리페툼 및 헤테로필룸으로 나누어진다. 그러나, 성숙 나무의 잎의 성질에 근거하여, 아카시아 속은 2가지 "통속적" 군, 즉 전형적 이회우상 잎 종 및 가엽 종으로 나눌 수 있다. 가엽은 건생시물병에 대한 적응물인, 조각 잎이 없는 엽상으로 확대된 개질된 잎꼭지이다.

아카시아는 경제적으로 매우 중요하며, 타닌, 고무, 목재, 연료 및 사료의 공급원을 제공한다. 주로 수피로부터 단리되는 타닌은 가죽 및 모피를 무두질하기 위해 광범위하게 사용된다. 일부 아카시아 수피는 또한 지역적 주정에 향을 더해주기 위해 사용된다. 에이. 시누아타(*A. sinuata*)와 같은 일부 자생종은 또한, 물과 혼합하고 교반시켰을 때 비누 거품을 형성시키는 다양한 식물 글리코사이드 중 어느 하나인 사포닌을 생성시킨다. 사포닌은 청정제, 발포제 및 유화제에 사용된다. 일부 아카시아 종의 꽃은 방향성이며, 향료를 만들기 위해 사용된다. 예를 들어, 카시에 향료가 에이. 페루게네아(*A. ferrugenea*)로부터 얻어진다. 많은 아카시아의 심재는 농기구를 만들기 위해 사용되며, 또한 장작의 공급원을 제공한다. 아카시아 고무는 의약 및 제과에서 그리고 방직 산업에서 사이징 및 마무리가공 재로서 광범위하게 사용되는 것으로 밝혀졌다. 락각지진디가 에이. 닐로티카(*A. nilotica*) 및 에이. 카테츄(*A. catechu*)를 포함하는 수가지 종에서 성장할 수 있다. 일부 종은 어느 정도의 침수에 견딜 수 있는 에이. 닐로티카를 포함하는 황무지의 조림에 사용되어 왔으며, 일부 이러한 지역은 새의 보호구역이 되었다.

지금까지, 약 330가지 화합물이 다양한 아카시아 종으로부터 단리되었다. 수용성 식물 색소인 플라보노이드가 아카시아로부터 단리된 주된 부류의 화합물이다. 약 180가지의 상이한 플라보노이드가 확인되었으며, 이 중에서 111가지는 플라반이다. 테르페노이드가 아카시아 속의 종으로부터 단리된 2번째로 많은 부류의 화합물이며, 48가지 화합물이 확인되었다. 아카시아로부터 단리되는 다른 부류의 화합물로는 알칼로이드(28가지), 아미노산/펩티드(20가지), 타닌(16가지), 탄수화물(15가지), 산소 헤테로고리 화합물(15가지) 및 지방족 화합물(10가지)이 있다 [Buckingham, The Combined Chemical Dictionary, Chapman & Hall CRC, version 5:2 Dec. 2001].

페놀계 화합물, 특히 플라반은 모든 아카시아 종에서 고농도로 적당하게 발견되었다 [Abdulrazak *et al.* (2000) *Journal of Animal Science*. 13:935-940]. 역사적으로, 아카시아 속의 식물 및 추출물의 대부분은 위장병, 설사 및 소화불량을 치료하고 출혈을 중단시키기 위해 이용되어 왔다 [Vautrin (1996) *Universitee Bourgogne (France) European abstract* 58-01C:177; Saleem *et al.* (1998) *Hamdard Midicus*. 41:63-67]. 에이. 아라비카 윌드(*A. arabica Willd*)의 수피 및 꼬투리는 다량의 타닌을 함유하며, 수렴제 및 거담제로서 이용되어 왔다 [Nadkarni (1996) *India Materia Medica, Bombay Popular Prakasan*, pp. 9-17]. 소말리아로부터의 에이. 토르틸리스(*A. tortilis*)의 줄기 수피로부터 단리되는 디아틸프로판올 유도체는 평활근 이완 작용을 하는 것으로 보고되었다 [Hagos *et al.* (1987) *Planta Medica*. 53:27-31, 1987]. 에이. 빅토리아에(*A. victoriae*)로부터 단리되는 테르페노이드 사포닌이 디메틸벤즈(아)안트라센-유도 쥐과 피부 발암에 대한 억제 작용을 하며 [Hanausek *et al.* (2000) *Proceedings American Association for Cancer Research Annual Meeting*. 41:663], 아포토시스를 유도한다 [Haridas *et al.* (2000) *3Proceedings American Association for Cancer Research Annual Meeting*. 41:600]. 에이. 닐로티카로부터의 식물 추출물은 경련, 혈관수축 및 항고혈압 활성 [Amos *et al.* (1999) *Phytotherapy Research* 13:683-685; Gilani *et al.* (1999) *Phytotherapy Research* 13:665-669] 및 항-혈소판 응집 활성 [Shah *et al.* (1997) *General Pharmacology*, 29:251-255]을 갖는 것으로 보고되었다. 에이. 닐로티카에 대한 항염증 활성이 보고되었다. 플라보노이드, 다당류 및 유기산이 잠재적 활성 성분임이 추측되었다 [Dafalah and Al-Mustafa (1996) *American Journal of Chinese Medicine*. 24:263-269]. 본원에 전체 내용이 참고문헌으로 인용된 2002년 3월에 22일에 출원된 미합중국 특허 출원 제10/104,477호("Isolation of Dual CoX-2 and 5-Lipoxygenase Inhibitor from Acacia)는 아카시아 속 식물로부터 단리된 플라반 또는 플라반 혼합물을 포함하는 조성물을 투여함으로써 시클로옥시게나아제 COX-2 및 5-리폭시게나아제(5-LO) 효소를 자발적으로 이중 억제시키기 위한 방법을 기술하고 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 당 유도 체중 증가 및 당 유도 비만을 억제하는 데에 효과적인 방법을 포함한다. 당 유도 체중 증가를 억제하고 당 유도 비만을 억제하기 위한 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다 (상기 조성물은 또한 본원에서 상표명 DIAFINTM으로 명명된다). 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 99.9:0.1 유리-B-고리 플라보노이

드 : 플라반 내지 0.1:99.9 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반일 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현에서, 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반의 비는 80:20이다. 바람직한 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드는 스쿠텔라리아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반은 아카시아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리된다.

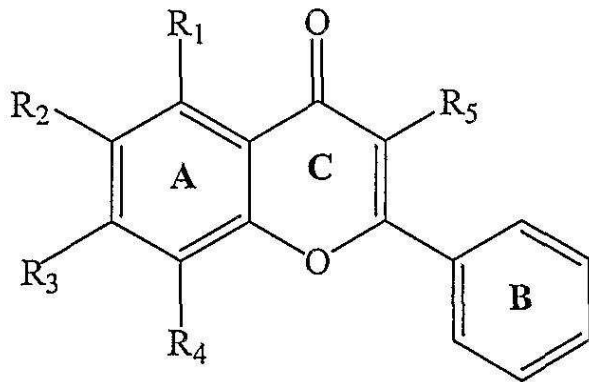
본 발명은 또한, 다른 당 유도 질병 및 질환의 예방 및 치료를 위한 방법을 포함한다. 당 유도 질병 및 질환을 예방하고 치료하기 위한 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물 및 약제학적으로 허용될 수 있는 담체를 포함하는 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다. 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 99.9:0.1 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반 내지 0.1:99.9 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반일 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현에서, 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반의 비는 80:20이다. 바람직한 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드는 스쿠텔라리아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반은 아카시아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리된다.

본 발명은 더욱더, 프룩토오스 축매 및 해당 경로에서 주요 효소의 특이적 억제, 즉 특이적 프룩토오스 1-포스페이트 알돌라아제의 억제를 위한 방법을 포함한다. 도 1을 참조하면, 이것은 프룩토오스1-포스페이트가 알돌라아제에 의해 글리세랄데히드 및 디히드록시아세톤-포스페이트로 전환되는 것을 억제한다. 이러한 특이적 억제는 디히드록시아세톤-포스페이트가 글리세롤-3-포스페이트로 전환된 후, 아실 글리세롤로 전환되어 궁극적으로는 VLDL의 생성을 유발시키는 것을 방지한다.

본 발명은 또한, TNF α 및 IL-6의 생성을 유도하는 전사 인자 NF κ B의 유전자 감소를 위한 방법을 포함한다. NF κ B의 감소 및 TNF α 및 IL-6의 후속 감소 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물을 포함하는 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다. 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 99.9:0.1 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반 내지 0.1:99.9 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반일 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현에서, 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반의 비는 80:20이다. 바람직한 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드는 스쿠텔라리아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반은 아카시아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리된다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 본원에서 또한 유리-B-고리 플라본 및 유리-B-고리 플라보놀로서 명명되는 유리-B-고리 플라보노이드는 하기 일반식에 의해 표현되는 화합물을 포함한다:

[화학식 2]



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 -H, -OH, -SH, -OR, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸-알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 클리코사이드로 구성된 군으로부터 선택되며,

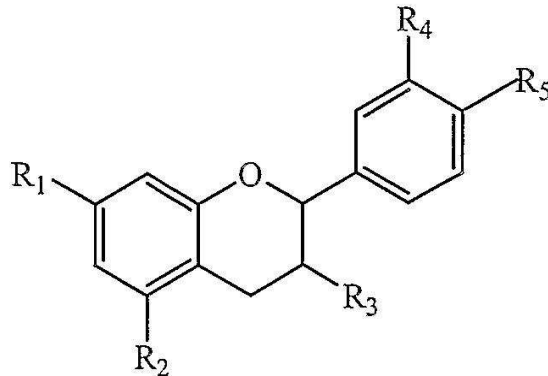
여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물, 카아보네이트 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 플라반은 하기 일반식에 의해 표현되는 화합물, 이량체, 삼량체 및 다른 중합된 플라반을 포함한다:

[화학식 3]



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 H, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -OR, -SR, -NH₂, -NRH, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 및 갈레이트, 아세테이트, 신나모일 및 히드록실-신나모일 에스테르, 트리히드록실벤조일 에스테르 및 카페오일 에스테르를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는 언급된 치환기의 에스테르; 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도헥토오스, 메틸 알도헥토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 선택되며,

여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물, 카아보네이트 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명의 방법은 고지방혈증, 고콜레스테롤, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 증후군 X (대사성 증후군), 당 유도 비만 및 당뇨병에 의해 유발되는 전신성 염증 질환 및 고혈압을 포함되지만, 이들로 제한되지는 않는 많은 비만 관련 질병 및 질환을 치료하고 예방하기 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 유리-B-고리 플라보노이드는 합성 방법에 의해 획득되거나, 포포나무과(Annonaceae), 국화과(Asteraceae), 능소화과(Bignoniaceae), 콜브레타과(Combretaceae), 국화과(Compositae), 대극과(Euphorbiaceae), 꿀풀과(Labiatae), 라우렌세아에(Lauranceae), 콩과(Leguminosae), 뽕나무과(Moraceae), 소나무과(Pinaceae), 시놉테리다세아에(Sinopteridaceae), 느릅나무과(Ulmaceae) 및 생강과(Zingiberaceae)를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 식물의 과로부터 추출될 수 있다. 유리-B-고리 플라보노이드는 데스모스(*Desmos*), 아치로클리네(*Achyrocline*), 오록실룸(*Oroxylum*), 부케나비아(*Buchenavia*), 아나팔리스(*Anaphalis*), 코톨라(*Cotula*), 그나팔리움(*Gnaphalium*), 헬리치숨(*Helichysum*), 쉐타루레아(*Centaurea*), 유파토리움(*Eupatorium*), 박카리스(*Baccharis*), 사피움(*Sapium*), 스키텔라리아(*Scutellaria*), 몰사(*Molsa*), 콜레브루케아(*Colebrookea*), 스타치스(*Stachys*), 오리가눔(*Origanum*), 지지포라(*Ziziphora*), 린데라(*Lindera*), 악티노다프네(*Actinodaphnee*), 아카시아(*Acacia*), 데리스(*Derris*), 글리키르히자

(*Glycyrrhiza*), 밀레티아(*Millettia*), 풍가미아(*Pongamia*), 테프로시아(*Tephrosia*), 아르토카르푸스(*Artocarpus*), 피쿠스(*Ficus*), 피티로그람마(*Pityrogramma*), 노톨라에나(*Notholaena*), 피누스(*Pinus*), 울무스(*Ulmis*) 및 알피나(*Alpina*)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 고등식물의 속으로부터 추출되고, 농축되고 정제될 수 있다.

본 발명의 플라반은 아카시아 속으로부터 선택된 식물(들)로부터 수득될 수 있다. 바람직한 구현에서, 식물은 아카시아 카테츄(에이. 카테츄)(*A. catechu*), 에이. 콘킨나(*A. concinna*), 에이. 파르네시아나(*A. farnesiana*), 에이. 세네갈(*A. Senegal*), 에이. 스페시오사(*A. speciosa*), 에이. 아라비아(*A. arabia*), 에이. 카에시아(*A. caesia*), 에이. 펜나타(*A. pennata*), 에이. 시누아타(*A. sinuata*), 에이. 메아른시이(*A. mearnsii*), 에이. 피크난타(*A. picnantha*), 에이. 데알바타(*A. dealbata*), 에이. 아우리쿨리포르미스(*A. auriculiformis*), 에이. 홀로세레시아(*A. holoserecia*) 및 에이. 만기움(*A. mangium*)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명의 조성물은 당업자에게 공지된 어떠한 방법에 의해서도 투여될 수 있다. 투여 방법은 장내(경구) 투여, 비경구(정맥내, 피하 및 근내) 투여 및 국부 투여를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명에 따르는 치료 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-플라보노이드와 플라반의 치료적 유효량의 혼합물을 이를 필요로 하는 수용자에게 내부 또는 국부 투여하는 것을 포함한다.

상기의 일반적 설명과 하기의 상세한 설명은 단지 대표적이고 설명을 위한 것으로서, 청구되는 바와 같은 발명을 제한하는 것은 아님이 이해되어야 한다.

발명의 상세한 설명

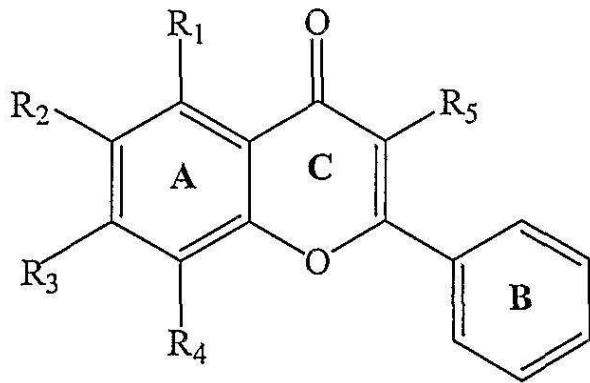
본 발명은 체중 증가 및 비만, 및 일반적으로 고탄수화물 섭취로부터 유발되는 다른 질병 및 질환의 예방 및 치료에 사용하도록 2가지 특정 부류의 화합물, 즉 유리 B-고리 플라보노이드와 플라반의 블렌드의 혼합물로 구성된 물질의 신규 조성물에 관한 것이다. 질병 및 질환으로는, 고지방혈증, 고콜레스테롤, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 증후군 X (대사성 증후군), 비만 및 당뇨병에 의해 유발되는 전신성 염증 질환 및 고혈압이 포함되지만, 이들로 제한되지는 않는다.

본 발명의 일면을 언급하기 위해 다양한 용어가 본원에 사용된다. 본 발명의 구성요소의 설명의 명료함을 위해, 하기의 정의가 제공된다.

용어 하나의 실재물은 하나 이상의 실재물을 의미하며, 예를 들어, 하나의 플라보노이드는 하나 이상의 플라보노이드를 의미함을 유의해야 한다. "1개", "하나", "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

본원에 사용되는 "유리-B-고리 플라보노이드"는 하기 일반식에 의해 표현되는 바와 같이 방향족 B 고리 상에 치환기를 갖지 않는 특정 부류의 플라보노이드이다:

[화학식 2]



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 -H, -OH, -SH, -OR, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸-알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 선택되며,

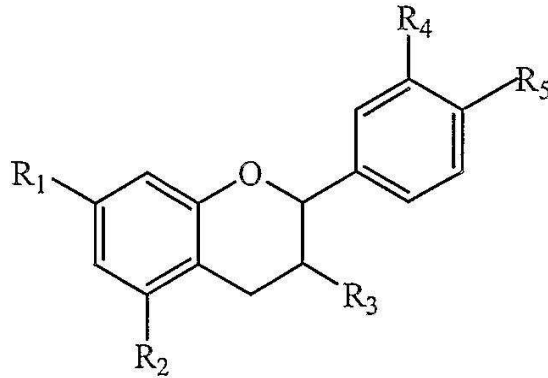
여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물, 카아보네이트 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

본원에 사용되는 "플라반"은 일반적으로 하기 일반식에 의해 표현되는 특정 부류의 플라보노이드, 이량체, 이량체, 삼량체 및 다른 중합된 플라반을 의미한다:

[화학식 3]



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 H, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -OR, -SR, -NH₂, -NRH, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 및 갈레이트, 아세테이트, 신나모일 및 히드록실-신나모일 에스테르, 트리히드록실벤조일 에스테르 및 카페오일 에스테르를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는 치환기의 에스테르; 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸 알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 선택되며,

여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물, 카아보네이트 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

본원에 사용되는 "프룩토오스-유도 지방질 생합성"은 도 1에 개략적으로 도시한 바와 같이, 중간물질인 디히드록시-아세톤-포스페이트를 생성시킨 후에 글리세롤-3-포스페이트로의 전환시키고, 후속적으로 아실 글리세롤로 에스테르화시킴으로써 일어나는 프룩토오스로부터의 지질 형성의 특이적 경로를 의미하는 것이다.

본원에 사용되는 "신생 지방질 생합성"은 도 1에 개략적으로 도시된 바와 같이, 중간물질인 피루베이트를 생성시킨 후에 카르보닐화 반응에 의해 아세틸-CoA로 전환시키고, 이것을 말로닐-CoA로 전환시키고, 이것을 다시 dtlCoA로 전환시킨 후에, 아실 글리세롤로 에스테르화시킴으로써 일어나는 글루코오스로부터의 지질 형성의 특이적 경로를 의미하는 것이다.

본원에 사용되는 "당-유도 지방질 생합성"은 프룩토오스-유도 및 신생 지방질 생합성 둘 모두를 의미하는 것이다.

본원에 사용되는 "당"은 단당류, 이당류 및 다당류를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 단순 및 복합 탄수화물 둘 모두를 의미하는 것이다. 단당류는 글루코오스, 프룩토오스 및 갈락토오스를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 단당이다. 이당류는 이당이거나 슈크로오스와 같이 2개의 단당 분자를 함유하는 당이다. 또한, 본원에 사용되는 당은 복합 탄수화물의 분열 또는 분해로부터 생성되는 탄수화물을 의미한다. 복합 탄수화물 또는 다당류는 3개 이상의 단당 분자를 함유하는 탄수화물이다. 복합 탄수화물은 전분 및 글리코젠을 포함한다. 복합 탄수화물의 분해의 결과로서 생성되는 당은 말토트리오스, α-덱스트린, 말토오스 및 다른 대사적 활성 이당류를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 "치료적"은 치료 및/또는 예방을 포함한다. 사용되는 경우, 치료적은 사람 및 다른 동물에 적용된다.

"약제학적 또는 치료적 유효 투여량 및 유효량"은 원하는 생물학적 결과를 유도하기에 충분한 투여 수준을 의미한다. 그 결과는 질병의 징후, 증상 및 병인의 완화 또는 생물계의 임의의 다른 바람직한 변화일 수 있다.

"위약"은 활성 성분 없이 질병의 징후, 증상 또는 병인을 완화시킬 수 있는 원하는 생물학적 결과를 유도하기에 충분한 약제학적 또는 치료적 유효 투여량 및 유효량의 대체물을 의미한다.

"수용자"는 본원에 기술된 조성물이 투여되는 생체, 사람 또는 동물이다.

본 출원서 전체를 통해 여러가지 인용문이 제공됨이 유의된다. 각각의 인용문은 참고문헌으로서 전체 내용이 상세하게 본원에 인용되었다.

본 발명은 당 유도 체중 증가 및 당 유도 비만을 억제하는 데에 효과적인 방법을 포함한다. 당 유도 체중 증가를 억제하고 당 유도 비만을 억제하기 위한 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다. 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 99.9:0.1 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반 내지 0.1:99.9 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반일 수 있다. 본 발명의 특정 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 약 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 40:60, 30:70, 20:80 및 10:90으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 바람직한 구현에서, 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드의 : 플라반의 비는 80:20이다. 바람직한 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드는 스쿠텔라리아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반은 아카시아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리된다.

본 발명은 또한, 다른 당 유도 질병 및 질환의 예방 및 치료를 위한 방법을 포함한다. 당 유도 질병 및 질환을 예방하고 치료하기 위한 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물 및 약제학적으로 허용될 수 있는 담체를 포함하는 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다. 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 99.9:0.1 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반 내지 0.1:99.9 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반일 수 있다. 본 발명의 특정 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 약 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 40:60, 30:70, 20:80 및 10:90으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 바람직한 구현에서, 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반의 비는 80:20이다. 바람직한 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드는 스쿠텔라리아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반은 아카시아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리된다.

본 발명은 또한, NFκB의 유전자 감소, 및 비만 및 다른 염증 질환에 대한 주요 마아커인 TNFα 및 IL-6의 수준의 후속 감소를 위한 방법을 포함한다. NFκB의 유전자 감소 및 TNFα 및 IL-6 수준의 후속 감소 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물을 포함하는 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것으로 이루어진다. 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 99.9:0.1 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반 내지 0.1:99.9 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반일 수 있다. 본 발명의 특정 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비는 약 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 40:60, 30:70, 20:80 및 10:90으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 바람직한 구현에서, 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 : 플라반의 비는 80:20이다. 바람직한 구현에서, 유리-B-고리 플라보노이드는 스쿠텔라리아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반은 아카시아 속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리된다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 유리-B-고리 플라보노이드는 상기 일반식에 의해 표현된 화합물을 포함한다. 본 발명의 유리-B-고리 플라보노이드는 합성 방법에 의해 수득되거나, 포포나무과(Annonaceae), 국화과(Asteraceae), 능소화과

(Bignoniaceae), 콜브레타과(Combretaceae), 국화과(Compositae), 대극과(Euphorbiaceae), 꿀풀과(Labiatae), 라우렌 세아에(Lauranceae), 콩과(Leguminosae), 뽕나무과(Moraceae), 소나무과(Pinaceae), 시놉테리다세아에 (Sinopteridaceae), 느릅나무과(Ulmaceae) 및 생강과(Zingiberaceae)를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 식물의 과로부터 단리될 수 있다. 유리-B-고리 플라보노이드는 데스모스(*Desmos*), 아치로클리네(*Achyrocline*), 오록실룸(*Oroxylum*), 부케나비아(*Buchenavia*), 아나팔리스(*Anaphalis*), 코톨라(*Cotula*), 그나팔리움(*Gnaphalum*), 헬리치숨(*Helichysum*), 켄타루레아(*Centaurea*), 유파토리움(*Eupatorium*), 박카리스(*Baccharis*), 사피움(*Sapium*), 스쿠텔라리아(*Scutellaria*), 몰사(*Molsa*), 콜레브루케아(*Colebrookea*), 스타치스(*Stachys*), 오리가눔(*Origanum*), 지지포라(*Ziziphora*), 린데라(*Lindera*), 악티노다프네(*Actinodaphnee*), 아카시아(*Acacia*), 데리스(*Derris*), 글리키르히자(*Glycyrrhiza*), 밀레티아(*Millettia*), 풍가미아(*Pongamia*), 테프로시아(*Tephrosia*), 아르토카르푸스(*Artocarpus*), 피쿠스(*Ficus*), 피티로그라마(*Pityrogramma*), 노톨라에나(*Notholaena*), 피누스(*Pinus*), 울무스(*Ulmis*) 및 알피나(*Alpina*)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 고등식물의 속으로부터 추출되고, 농축되고 정제될 수 있다.

플라보노이드는 줄기, 줄기 수피, 가지, 덩이줄기, 뿌리, 뿌리 수피, 어린싹, 종자, 뿌리줄기, 꽃 및 다른 재생성 기관, 잎 및 다른 기부를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 식물의 여러 부분에서 발견될 수 있다. 유리-B-고리 플라보노이드의 단리 및/또는 정제 방법은 본원에 전체 내용이 참고문헌으로 인용된, 2002년 3월 1일에 출원된 미합중국 특허 출원 제10/091,362호("Identification of Free-B-Ring Flavonoids as Potent Cox-2 Inhibitors")에 기술되어 있다.

본 발명의 방법에 따라 사용될 수 있는 플라반은 상기 일반식에 의해 표현된 화합물을 포함한다. 본 발명의 플라반은 아카시아 속으로부터 선택된 식물(들)로부터 단리된다. 바람직한 구현에서, 식물은 아카시아 카테추(*Acacia catechu*), 아카시아 콘킨나(*Acacia concinna*), 아카시아. 파르네시아나(*Acacia farnesiana*), 아카시아 세네갈(*Acacia Senegal*), 아카시아. 스페시오사(*Acacia speciosa*), 아카시아 아라비아(*Acacia arabia*), 에이. 카에시아(*A. caesia*), 에이. 펜나타(*A. pennata*), 에이. 시누아타(*A. sinuata*), 에이. 메아른시이(*A. mearnsii*), 에이. 피크난타(*A. picnantha*), 에이. 데알바타(*A. dealbata*), 에이. 아우리쿨리포르미스(*A. auriculiformis*), 에이. 홀로세레시아(*A. holoserecia*) 및 에이. 만기움(*A. mangium*)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

플라반은 줄기, 줄기 수피, 나무줄기, 나무줄기 수피, 가지, 덩이줄기, 뿌리, 뿌리 수피, 어린싹, 종자, 뿌리줄기, 꽃 및 다른 재생성 기관, 잎 및 다른 기부를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 식물의 여러 부분에서 발견될 수 있다. 플라반의 단리 및/또는 정제 방법은 본원에 전체 내용이 참고문헌으로 인용된 2002년 3월 22일에 출원된 미합중국 특허 출원 제10/104,477호("Isolation of Dual CoX-2 and 5-Lipoxygenase Inhibitor from Acacia")에 기술되어 있다.

본 발명의 방법은 고지방혈증, 고콜레스테롤, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 증후군 X (대사성 증후군), 당 유도 비만 및 당뇨병에 의해 유발되는 전신성 염증 질환 및 고혈압을 포함되지만, 이들로 제한되지는 않는 많은 비만 관련 질병 및 질환을 치료하고 예방하기 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물은 당업자에게 공지된 어떠한 방법에 의해서도 투여될 수 있다. 투여 방법은 장내(경구) 투여, 비경구(정맥내, 피하 및 근내) 투여 및 국부 투여를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명에 따르는 치료 방법은 단일 식물 또는 다중 식물로부터 플루오르화물된 유리-B-플라보노이드와 플라반의 치료적 유효량의 혼합물을 이를 필요로 하는 수용자에게 내부 또는 국부 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구현에서, 조성물은 0.01 내지 200mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여된다.

본 발명은 프룩토오스 대사작용이 체내의 지질 및 지방 함량, 대사효소의 효소 활성, mRNA 유전자 발현 및 일반적으로 지방질 생합성을 증가시키는 것에 관련되기 때문에 프룩토오스 대사작용을 특이적으로 억제하는 활성 식물 추출물을 확인하기 위해 일련의 생체내 증량 측정 연구 및 생체의 생화학적 세포 및 유전자 발현스크린을 조합시키는 방법을 수행한다. 유리-B-플라보노이드 및 플라반이 경구적 위관 영양법에 의해 투여되는 경우에 프룩토오스-유도 비만을 억제하기 위한 능력에 대해 시험되었다.

실시에 1은 3주 동안 프룩토오스 또는 지방이 보충된 식물로부터 유발되는 체중 증가에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과를 측정하도록 설계된 실험을 설명하는 것이다. 결과는 도 2에 나타내었다. 도 2를 참조하면, 추출물과 함께 지방을 공급한 동물이 추출물 없이 지방만을 공급한 것과 거의 동일한 체중을 증가시켰음을 알 수 있다. 그러나, 추출물과 함께 프룩토오스를 공급한 마우스는 규정 식물을 공급한 대조군과 동일한 체중을 증가했다. 상기 결과는 플라보노이드(HPLC를 기준으로 60-90%)와 플라반(HPLC를 기준으로 10-60%)의 혼합물로 이루어진 물질의 조성물이 프룩토오스의 소비로부터 유발되는 과체중 증가를 예방하는 데에 효과적임을 예시하는 것이다. 이론적으로 제한되지는 않지만, 상기 결과는 지방질 생합성 경로에서 프룩토오스 이용의 변화로 인한 것으로 추정된다.

실시에 2는 8주 동안 프룩토오스 및 글루코오스를 보충한 식이물로부터 유발되는 체중 증가에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과를 측정하도록 설계된 실험을 설명하는 것이다. 결과는 도 3에 나타내었다. 도 3을 참조하면, 추출물과 함께 글루코오스를 공급한 동물이 추출물 없이 글루코오스만을 공급한 것과 거의 동일한 체중을 증가시켰음을 알 수 있다. 그러나, 추출물과 함께 프룩토오스를 공급한 마우스는 추출물 없이 프룩토오스만을 공급한 마우스보다 현저히 작은 체중을 증가시켰다. 슈크로오스, 또는 프룩토오스 시럽의 시판 공급원을 공급한 마우스는 상기 실험 조건하에 중간 체중 증가를 나타내었다 (데이터는 나타내지 않음).

실시에 3는 TNF α 의 분비된 농도에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과를 설명하는 것이다. 결과는 도 4에 나타내었다. 도 4를 참조하면, 추출물이 세포 배양 상청액 내로 분비된 TNF α 를 2 내지 100 μ g/ml의 광범위한 농도 이상으로 현저히 감소시켰음을 알 수 있다. TNF α 가 비만에 대한 마아커이기 때문에, 추출물은 주요 염증 세포에서 이러한 프로-염증 시토카인을 감소시킴으로써 현저한 영향을 미친다.

실시에 4는 IL-6의 분비된 농도에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과를 설명하는 것이다. 결과는 도 5에 나타내었다. 도 5를 참조하면, 추출물이 세포 배양 상청액 내로 분비된 IL-6을 2 내지 100 μ g/ml의 광범위한 농도 이상으로 현저히 감소시켰음을 알 수 있다. IL-6이 비만에 대한 마아커이기 때문에, 추출물은 주요 염증 세포에서 이러한 프로-염증 시토카인을 감소시킴으로써 현저한 영향을 미친다.

TNF α 및 IL-6의 감소는 전사 인자 NF κ B의 분열에 의해 유발될 수 있으며, 그 이유는 이들 유전자 프로모터 둘 모두가 NF κ B에 의해 활성화되기 때문이다. 이러한 가정을 시험하기 위해, 유전자 발현 전사 인자 NF κ B에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과가 실시예 5에 기술된 바와 같이 평가되었다. 결과는 추출물의 농도의 함수로서 상대적 NF κ B 유전자 발현을 그래프로 도시한 도 6에 나타내었다. 도 6에서 알 수 있는 바와 같이, NF κ B는 추출물의 가장 높은 농도에서 발현을 2.7배 하향 조절을 나타내었다. NF κ B의 작은 변화가 다른 유전자의 유전자 발현을 고도로 하향 조절시키는 것으로 입증되었다.

TNF α 의 유전자 발현에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과는 도 7에 도시되어 있다. 알 수 있는 바와 같이, TNF α 에 대한 상대적 유전자 발현은 실시예 5에 기술된 조건하에 거의 10배 하향 조절되었다. 단백질 검정에서 발견된 시토카인의 감소와 함께 상기 결과는 NF κ B가 유리-B-고리 플라보노이드/플라반의 추출물에 의해 억제될 수 있음을 제시하는 것이다.

프룩토오스 및 글루코오스 대사 경로에는, 유리-B-고리 플라보노이드/플라반 추출물의 작용에 의해 영향받을 수 있는 2 가지 주요 효소, 즉 알도라아제 A 및 알도라아제 B가 있다. 도 1을 참조하면, 각각, 알도라아제 B는 글리세탈데히드 및 디히드록시아세톤 포스페이트로의 프룩토오스 1-포스페이트의 전환을 촉매하고, 알도라아제 A는 글리세탈데히드-3-포스페이트 및 디히드록시아세톤 포스페이트로의 프룩토오스-1,6-비스-포스페이트의 전환을 촉매한다. 트리오세이소머라아제는 글리세탈데히드-3-포스페이트로의 디히드록시아세톤 포스페이트의 전환을 촉매하는 반면, 트리오키나아제는 단일 ATP 분자를 소비하면서 글리세탈데히드-3-포스페이트로의 글리세탈데히드의 전환을 촉매하여, 프룩토오스 촉매 경로와 해당 경로를 연결시킨다. 알도라아제 B는 시판용이 아니며, 따라서, 글리세탈데히드-3-포스페이트 및 디히드록시아세톤 포스페이트로의 프룩토오스-1,6-비스-포스페이트의 전환을 촉매할 수 있는 알도라아제가 실시예 6에 기술된 바와 같이 생체외에서 이들 효소에 대한 추출물의 잠재적 효과를 측정하기 위해 사용되었다. 결과는 다양한 억제제 농도에서 반응 혼합물의 흡수도 대 시간을 그래프로 도시한 도 8에 나타내었다. 이 도면은 추출물의 농도가 증가함에 따라 생성물의 생성이 감소함을 나타내는 것이다. 이러한 관찰은 글리세탈데히드 및 디히드록시아세톤 포스페이트로의 프룩토오스-1-포스페이트의 전환에서 추출물에 의해 알도라아제의 직접 억제를 제시하는 것이다. 이와 같이, 이론적으로 제한되지는 않지만, 프룩토오스 촉매 경로에서 알도라아제의 억제는 식이물을 프룩토오스와 추출물로 보충한 마우스에서 더 작은 체중 증가를 유발시키는 메커니즘을 제공할 수 있다.

실시에 7은 사람 체중 감소에 대한 추출물의 효과를 시험하기 위해 시작한 사람 임상 실험을 설명하는 것이다. 결과는 도 9-13에 나타내었다. 도 9는 90일 이상 동안 250mg/일을 경구 투여한 13명의 피검자에서 체중 감소에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다. 피검자 체중(초기 및 최종)을 각각의 사람 피검자에 대한 각각의 측정값 상에 나타내었다. 도 9를 참조하면, 250mg/일의 투여량에서, 90일 후의 연구에 잔류한 14명의 피검자중 13명에게서 현저한 체중 감소가 관찰되었다. 1명의 피검자(피검자 4)만이 체중 감소를 타내지 않았다. 0 내지 90일 사이에서의 체중 데이터 차는 $p < 0.001$ 의 통계적 유의성을 나타내었다.

도 10은 90일 이상 동안 500mg/일을 경구 투여한 13명의 피검자에서 체중 감소에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다. 피검자 체중(초기 및 최종)을 각각의 피검자에 대한 각각의 측정값 상에 나타내었다.

도 10를 참조하면, 투여량이 500mg/일로 증가하면, 체중 감소는 상이한 패턴으로 나타났다. 더 높은 BMI를 갖는 피검자가 더 낮은 BMI를 갖는 피검자보다 더 많은 체중을 감소시키려는 경향이 있다. 저체중 피검자가 체중을 감소시키지 않거나 일부 경우에는 심지어 증가되는 계층화가 발생하였다 (피검자 3, 15, 43 및 47). 13명의 피검자는 연구를 마쳤다. 상기 데이터에 대해 $p < 0.011$ 의 통계적 유의성이 나타났다.

도 11은 90일 이상 동안 위약을 경구 투여한 13명의 피검자에서 체중 감소에 대한 효과를 도시한 것이다. 피검자 체중(초기 및 최종)을 각각의 사람 피검자에 대한 각각의 측정값 상에 나타내었다. 이 도면에서 알 수 있는 바와 같이, 위약 군은 실험을 마친 13명의 피검자에 대해 매우 적은 체중 변화만을 나타내었다.

도 12는 30일 및 90일 동안 250 및 500mg/일 및 위약을 경구 투여한 피검자에서 BMI에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다. 도 12에서 알 수 있는 바와 같이, 3가지 군 모두에 대한 평균 BMI가 프룻팅되었을 때, 현저한 차이가 관찰되었다. 250mg/일 및 위약의 투여에 대해 $p < 0.075$ 이었으며, 500mg/일의 투여량은 $p < 0.005$ 를 나타내었다. 군 내에서, 분석은 500mg/일에 대한 $p < 0.051$ 에 대해 250mg/일에 대한 $p < 0.004$ 를 보여주었다.

도 13은 0일, 30일 및 90일 동안 250 및 500mg/일 및 위약을 경구 투여한 피검자에서 혈당 변화에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다. 체중의 감소 및 BMI의 유리한 변화 이외에, 혈당 수준은 250mg/일 및 500mg에서 감소되었으며, 500mg/일이 가장 큰 변화를 나타내었다. 그러나, 위약을 투여한 피검자의 혈당 수준은 시험 기간 동안 비교적 변화하지 않았다. 단식 혈청 글루코오스 데이터는 500mg/일에 대한 $p < 0.018$ 및 250mg/일에 대한 $p < 0.014$ 의 기준 데이터에 필적하는 유의성을 나타내었다.

유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 혼합물의 순도 및 양의 측정이 실시에 8 및 9에 기술된 바와 같은 2가지 상이한 방법을 사용하는 HPLC 분석에 의해 수행되었다. 결과는 도 14 및 15에 나타내었다. 도 14를 참조하면, 유리-B-고리 플라보노이드(주로, 바이칼레인 및 바이칼린)은 HPLC 분석 후에 전체 용리된 영역의 60%를 초과하는 것으로 측정되었다. 플라반은 전반적인 흡수도가 낮기 때문에, 실시에 9에 기술된 방법을 사용하여, 3배 정도 많은 추출물이 HPLC 칼럼 상에 로딩되고 이소크래틱(isocratic) 조건하에 용리된다. 도 15를 참조하면, 플라반(카테킨 및 에피카테킨)은 HPLC 분석 후에 전체 용리된 영역의 10%를 초과하는 것으로 측정되었다.

고농도의 유리-B-고리 플라보노이드(HPLC를 기준으로 60-90%)와 플라반(HPLC를 기준으로 10-60%)을 함유하는 개별적 표준화 추출물, 및 플라보노이드와 플라반의 혼합물을 함유하는 조합된 추출물이 만성 및 급성 투여 둘 모두로 마우스에서의 독성에 대해 시험되었다. 만성 투여 프로토콜에서, 마우스에 90mg/kg(500mg의 사람 매일 투여량과 동량), 450mg/kg(매일 투여량의 5배) 및 900mg/kg(매일 투여량의 10배)를 경구적 위관 영양법에 의해 시험 제품을 공급하였다. 시험된 마우스는 체중 증가, 육체적 외관 및 행동변화에 대해 악영향을 나타내지 않았다. 전체적 검사 결과는 기관 이상성을 나타내지 않았으며, 위 및 간 둘 모두의 조직구조가 비처리 대조군 마우스에 필적하는 차이를 나타내지 않았다. 전해질, 혈중 단백질, 혈액 효소 및 간 효소를 측정하는 전체 혈액 작용은 비처리 대조군 마우스에 필적하는 이상성을 나타내지 않았다.

급성 투여 프로토콜에서, 고농도의 유리-B-고리 플라보노이드(HPLC를 기준으로 60-90%)와 플라반(HPLC를 기준으로 10-60%)을 함유하는 개별적 표준화 추출물, 및 플라보노이드와 플라반의 혼합물을 함유하는 조합된 추출물이 2g/kg(매일 투여량의 20배)으로 투여되었다. 처리된 마우스는 체중 증가, 외관, 행동변화, 기관의 전체 검사 외관, 위 및 간의 조직구조 또는 혈액 작용에서 이상성을 나타내지 않았다.

당-유도 비만을 직접 억제하기 위한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 능력, 및 비만에 대한 프로-염증 시토카인 마이어킨 TNF α 및 IL-6의 조절에서 주요 전사 인자인 NF κ B를 유전자 감소시키는 데에 있어서의 이들의 활성을 기준으로, 본원에 기술된 조성물은 체중 증가, 당-기재 지방질 생합성 및 전신 염증을 효과적으로 억제할 것이다. 부가적으로, 프룩토오스-1-포스페이트를 글리세랄데히드 및 디히드록시아세톤 포스페이트로 전환시키는 알돌로오스를 직접 억제하기 위한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 능력은 신생 및 프룩토오스-유도 지방질 생합성 둘 모두에서 지방의 합성에 이용할 수 있는 기질의 양을 감소시킬 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 간에서 해당 및 지방질 생합성 경로에서의 프룩토오스 및 글루코오스의 대사작용을 개략적으로 도시한 것이다.

도 2는 실시예 1에서 기술한 바와 같이, 규정 식이물, 65% 프룩토오스를 보충한 식이물 또는 지방을 보충한 식이물을 공급한 ICR 마우스 암컷에서 프룩토오스 유도 체중 증가 및 지방 유도 체중 증가에 대한, 3주 동안 매일 투여한 유리-B-고리

플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과를 그래프로 도시한 것이다. 규정 식이물로 유지시킨 마우스가 대조군으로 사용된다. 2가지 시험 군에게 65% 프룩토오스 또는 지방만을 제공하였다. 이 도면은 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물이 프룩토오스의 소비로부터 유발되는 과체중 증가를 방지함을 입증하는 것이다.

도 3은 실시예 3에 기술한 바와 같이, 규정 식이물(대조군), 8주 동안 65% 프룩토오스를 보충한 식이물 및 8주 동안 65% 글루코오스를 보충한 식이물을 공급한 ICR 마우스에서 프룩토오스 대 글루코오스 유도 체중 증가 및 지방 유도 체중 증가에 대한, 매일 투여한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과를 그래프로 도시한 것이다. 체중은 주별로 측정되었고 각각의 군에 대해 평균값을 플롯팅하였다. 주별로 각각의 군에 대해 평균값의 표준오차(SEM)가 기재되었다.

도 4는 1시간 동안 상이한 농도의 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물과 함께 리포 다당류에 노출시킨 후에 말초혈 단핵 세포(PBMC) 중의 TNF α 의 리포 다당류(LPS)-유도 수준에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물(80:20)의 효과를 도시한 것이다. TNF α 의 수준은 pg/ml로 표현하였다. 각각의 데이터 포인트에 대해 표준편차가 기재되었다.

도 5는 6시간 동안 상이한 농도의 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물과 함께 리포 다당류에 노출시킨 후에 말초혈 단핵 세포(PBMC) 중의 IL-6의 리포 다당류(LPS)-유도 수준에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물(80:20)의 효과를 도시한 것이다. IL-6의 수준은 pg/ml로 표현하였다. 각각의 데이터 포인트에 대해 표준편차가 기재되었다.

도 6은 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물에 의한 NF κ B 유전자의 상대적 억제도를 그래프로 도시한 것이다. 상대적 유전자 발현은 0 내지 100 μ g/ml의 추출물의 존재하에 측정되었다.

도 7은 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물에 의한 TNF α 유전자의 상대적 억제도를 그래프로 도시한 것이다. 상대적 유전자 발현은 0 내지 100 μ g/ml의 추출물의 존재하에 측정되었다.

도 8은 글리세랄데히드 및 디히드록시아세톤 포스페이트로의 프룩토오스 1-포스페이트의 전환을 촉매하는 프룩토오스 1-포스페이트 특이적 알돌라아제의 작용하에서의 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과를 그래프로 도시한 것이다. 상기 주요 효소의 투여량 특이적 억제가 10분 이상 동안 나타났다.

도 9는 90일 이상 동안 250mg/일을 경구 투여한 13명의 피검자에서 체중 감소에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다. 피검자 체중(초기 및 최종)을 각각의 사람 피검자에 대한 각각의 측정값 상에 나타내었다.

도 10은 90일 이상 동안 500mg/일을 경구 투여한 13명의 피검자에서 체중 감소에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다. 피검자 체중(초기 및 최종)을 각각의 피검자에 대한 각각의 측정값 상에 나타내었다.

도 11은 90일 이상 동안 위약을 경구 투여한 13명의 피검자에서 체중 감소에 대한 효과를 도시한 것이다. 피검자 체중(초기 및 최종)을 각각의 사람 피검자에 대한 각각의 측정값 상에 나타내었다.

도 12는 30일 및 90일 동안 250 및 500mg/일 및 위약을 경구 투여한 피검자에서 체중 지수(BMI)에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다.

도 13은 0일, 30일 및 90일 동안 250 및 500mg/일 및 위약을 경구 투여한 피검자에서 혈당 변화에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과를 도시한 것이다. 각각의 군에 대해 SEM이 또한 기재되었다.

도 14는 실시예 8에 기술된 바와 같은 조건하에 수행되는 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 크로마토그램을 도시한 것이다. 기술된 조건을 사용하여, 유리-B-고리 플라보노이드는 11 내지 14분 사이에 용리되고, 플라반은 3 내지 5분 사이에 용리되었다.

도 15는 실시예 9에 기술된 바와 같은 조건하에 수행되는 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 HPLC 크로마토그램을 도시한 것이다. 기술된 조건을 사용하여, 2가지 플라반(카테킨 및 에피카테킨)이 4.5 내지 5.5분 사이에 용리되고, 유리-B-고리 플라보노이드는 12 내지 13.5분 사이에 용리되었다. 실시예 9에 기술된 조건 하에, 분리되는 유리-B-고리 플라보노이드 및 플라반의 몰 흡수계수의 차에 근거한다.

실시예

하기의 실시예는 예시를 목적으로 제공되는 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

실시예 1. 3주 동안 프록토오스 또는 지방으로 보충한 식이물로부터 유발되는 체중 증가에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과

체중 증가에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물로 이루어진 물질의 조성물의 효과를 연구하기 위해, 80:20(유리-B-고리 플라보노이드:플라반)의 비로 스쿨렐라리아 바이칼렌시스로부터 단리시킨 유리-B-고리 플라보노이드 및 아카시아 카테추로부터 단리시킨 플라반을 함유하는 규정된 식물 추출물을 사용하였다. 이 조성물은 본원에 전체내용이 참고문헌으로 인용된 2003년 4월 30일에 출원된 미합중국 특허 출원 제10/427,746호("Formulation With Duel Cox-2 And 5-Lipoxygenase Inhibitory Activity")에 기술된 바와 같이 제형화시켰다.

6주된 ICR 마우스 암컷(시험군당 10마리)(Harlen Laboratories)에 100mg/kg의 치료적 투여량으로 수중 추출물을 위관 영양법으로 공급하였다. 제 1군의 마우스에는 규정 식이물을 공급하고, 음료수로서 65% 프록토오스 용액을 제공하였으며, 임의로 투여하였다. 제 2군의 마우스에는 지방을 보충한 식이물을 공급하였으며, 임의로 투여하였다. 2개의 시험군에는 수중 65% 프록토오스(추출물 비함유)를 제공하거나 이들의 식이물을 임의로 지방으로 보충하였다(추출물 비함유). 결과를 도 2에 나타내었다.

실시예 2. 8주 동안 프록토오스 및 글루코오스로 보충한 식이물로부터 유발되는 체중 증가에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과

시험 대상으로서 6주된 ICR 마우스 암컷(시험군당 10마리)(Harlen Laboratories) 및 본원에 전체내용이 참고문헌으로 인용된 2003년 4월 30일에 출원된 미합중국 특허 출원 제10/427,746호("Formulation With Duel Cox-2 And 5-Lipoxygenase Inhibitory Activity")에 기술된 바와 같이 제형화시킨 유리-B-고리 플라보노이드:플라반의 80:20 혼합물을 사용하여, 일반적으로 실시예 1에 기술된 것과 동일한 방식으로 상기 연구를 수행하였다.

도 3을 참조하면, "대조"군에는 판매인에 의해 추천된 바와 같은 균형있는 식이물을 공급하였다. 제 2 "대조"군에는 또한 위관 영양법에 의해 100mg/kg의 추출물을 공급하였다. 2개의 시험군에는 대조군 식이물 및 임의로 수중 65% 프록토오스를 공급하였다. 이들 군 중 하나에는 매일 100mg/kg으로 추출물을 위관 영양법에 의해 공급하였다. 최종 2개의 시험군에는 대조군 식이물 및 임의로 수중 65% 글루코오스를 공급하였다. 이들 군 중 하나에는 매일 100mg/kg으로 추출물을 위관 영양법에 의해 공급하였다. 8주 후, 평균 체중을 그래프로 나타낸 평균값의 표준오차(SEM)으로 플롯팅하였다.

실시예 3. TNF α 의 농도에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과

사람 혈액 제공자로부터의 말초혈 단핵세포(PBMC)를 히스토파크 그라디언트(Hstopaque gradient) (시그마(Sigma)사 제품)를 사용하여 단리시켰다. 세포를 약 12시간 동안 1% 소 혈청 알부민으로 보충시킨 RPMU 1640 중에서 배양시킨 후, 다양한 농도의 80:20 유리-B-고리 플라보노이드:플라반 추출물의 존재하에 10mg/ml의 리포 다당류(LPS)로 처리하여 1시간 인큐베이션으로 염증을 유도하였다. 결과를 도 4에 나타내었다.

실시예 4. IL-6의 농도에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과

사람 혈액 제공자로부터의 말초혈 단핵세포(PBMC)를 히스토파크 그라디언트(시그마)를 사용하여 단리시켰다. 세포를 약 12시간 동안 1% 소 혈청 알부민으로 보충시킨 RPMU 1640 중에서 배양시킨 후, 다양한 농도의 80:20 유리-B-고리 플라보노이드:플라반 추출물의 존재하에 10 μ g/ml의 리포 다당류(LPS)로 처리하여 6시간 인큐베이션으로 염증을 유도하였다. 결과를 도 5에 나타내었다. 추출물은 2-100 μ g/ml의 광범위한 농도에서 세포 배양 상청액으로부터 분비되는 IL-6를 현저히 감소시켰다. IL-6는 비만에 대한 마아커이기 때문에, 추출물은 주요 염증 세포에서 상기 프로-염증 시토카인을 감소 시킴으로써 상당한 영향을 미친다.

실시예 5. 전사인자 NF κ B의 유전자 발현 및 TNF α 의 유전자 발현에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과

PBMC를 10시간 동안 1mg/ml LPS를 사용하여 유도하고, 유리-B-고리 플라보노이드:플라반 추출물의 양을 증가시키면서 동시 배양하였다. RNA를 단리시키고(키아(Qiagen)), DNA로 역전사시키고, 정량화 PCR(ABI)에서 NFκB와 TNFα 둘 모두에 대해 TaqMan 시스템 및 사전 확인한 프라이머를 사용하여 PCR을 수행하였다. 상대적 유전자 발현을 0 내지 100 μg/ml의 추출물의 존재하에 측정하였다. 결과를 도 6 및 7에 나타내었다.

실시예 6. 효소 알돌라아제 A에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물의 효과

1 단위/μl의 알돌라아제 A (시그마)를 25°C에서 100μM EDTA 및 3.5mM 히드라신 설페이트를 함유하는 완충액(pH 7.5)(Jagannathan *et al.* (1956) *Biochem. J.* 63:94-105) 중의 4mM 프록토오스-1-포스페이트의 용액 및 0 내지 65μg/ml 농도의 추출물에 첨가하였다. 반응을 효소의 첨가에 의해 개시하고, 240nm에서 10분동안 모니터하였다. 결과를 다양한 억제제 농도에서 시간에 대한 반응 혼합물의 흡수도를 그래프로 도시한 도 8에 나타내었다.

실시예 7. 사람 체중 감소에 대한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반 추출물의 효과

90일간 IRB 관찰한 양쪽 눈을 실명한 대상자에 대해, 위약 대조 실험을 장남에 대해, 3가지 상이한 군, 즉 (1) 위약; (2) 250mg/일(125mg b.i.d.로 투여함) 및 (3) 500mg/일(250mg b.i.d.로 투여함)에서 군당 15명의 대상자에 개시하였다. 대상자는 연령과 성별을 매치시켰다. 대상자에게 보호된 환약 형태로 이들의 체중에 따라 위약 및 추출물을 경구 투여하였다. BMI 및 혈당을 0일, 30일 60일 90일에 모니터하였다. 환자들에게는 그들이 체중 감소 생성물을 수용하였는 지 또는 그들이 식습관 및 운동 습관을 변화시켰는 지에 대해서는 충고하지 않았다. 결과를 도 9-13에 나타내었다.

실시예 8. 역상 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 정량화 (방법 1)

80%:20% 메탄올:테트라히드로푸란 중의 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물(20ml의 1.13mg/ml 표준화 추출물)을 페노메닉스 루나(Phenomenex Luna) C-칼럼(250x4.6mm, 5mm 비이드 크기)를 사용하여 로딩시키고, 35°C에서 19분 동안 1.0ml/분, 선형 80% A 내지 20% A 그라디언트로 용리시켰다 (A = 0.1%(v/v) 인산; B = 아세트니트릴). 도 14에서 알 수 있는 바와 같이, 상기 조건하에서, 유리-B-고리 플라보노이드(바이칼레인 및 바이칼린)는 약 11 내지 14분에 다수 피크로서 용리되었고, 플라반(카테킨 및 에피카테킨)은 3 내지 5분에 소수 피크로서 용리되었다. 유리-B-플라보노이드 및 플라반의 양을 각각의 곡선하의 면적을 측정함으로써 측정하고 공지된 표준물질과 비교하였다.

실시예 9. 역상 이소크래틱 HPLC에 의한 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 정량화 (방법 2)

80%:20% 메탄올:물 중의 유리-B-고리 플라보노이드와 플라반의 혼합물(20ml의 3.55mg/ml 표준화 추출물)을 페노메닉스 루나(Phenomenex Luna) C-칼럼(250x4.6mm, 5mm 비이드 크기)를 사용하여 로딩시키고, 35°C에서 80% A로 이소크래틱 용리시켰다 (A = 0.1%(v/v) 인산; B = 아세트니트릴). 도 15에서 알 수 있는 바와 같이, 상기 조건하에서, 워시아웃(washout)으로, 2가지 플라반(카테킨 및 에피카테킨)은 4.5 내지 5.5 분 사이에 용리되었고, 유리-B-고리 플라보노이드(바이칼레인 및 바이칼린)는 12 내지 13.5분 사이에 용리되었다. 플라반 피크의 정량화를 실시예 8에 기술된 바와 같이 수행하였다.

산업상 이용 가능성

본 발명의 조성물 및 방법은 당-유도 체중 증가, 비만 및 다른 당-유도 질병 및 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있으며, 이러한 질병 및 질환으로는 고지방혈증, 고콜레스테롤, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 증후군 X (대사성 증후군), 고혈압, 및 비만 및 당뇨병에 의해 유발되는 전신성 염증 질환이 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하나 이상의 유리-B-고리 플라보노이드와 하나 이상의 플라반의 혼합물을 포함하는 유효량의 조성물을, 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것을 포함하여 당-유도 체중 증가를 억제시키기 위한 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비가 99.9:0.1 내지 0.1:99.9로부터 선택되는 방법.

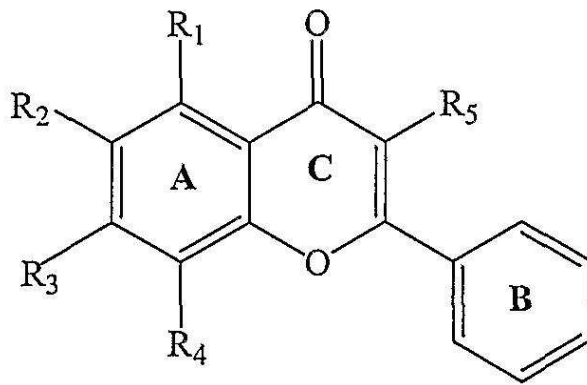
청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드:플라반의 비가 약 80:20인 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 하기 식을 갖는 화합물로 구성된 군으로 선택되는 방법:

[화학식 2]



상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 -H, -OH, -SH, -OR, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸-알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서,

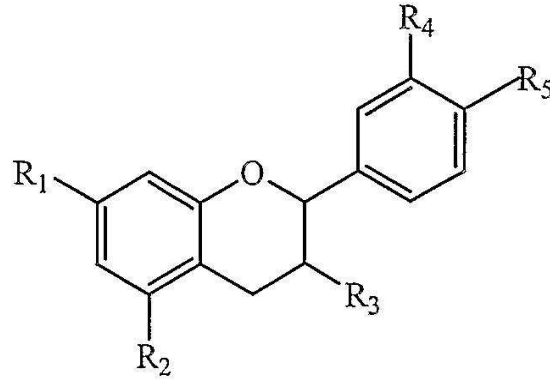
R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물 및 카보네이트를 포함하는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 플라반이 하기 식을 갖는 화합물, 이량체, 삼량체 및 다른 중합된 플라반으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법:

[화학식 3]



상기식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 H, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -OR, -SR, -NH₂, -NRH, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 및 갈레이트, 아세테이트, 신나모일 및 히드록실-신나모일 에스테르, 트리히드록실벤조일 에스테르 및 카페오일 에스테르로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 에스테르; 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸 알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 셀레이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물, 카보네이트를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드 및 상기 플라반이 유기 합성에 의해 수득되거나 식물로부터 단리되는 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드 및 상기 플라반이 줄기, 줄기 수피, 나무줄기, 나무줄기 수피, 가지, 덩이줄기, 뿌리, 뿌리 수피, 어린싹, 종자, 뿌리줄기, 꽃 및 다른 재생성 기관, 잎 및 다른 기부로 구성된 군으로 선택되는 식물 부분으로부터 단리되는 방법.

청구항 8.

제6항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 포포나무과(Annonaceae), 국화과(Asteraceae), 능소화과(Bignoniaceae), 콜브레타과(Combretaceae), 국화과(Compositae), 대극과(Euphorbiaceae), 꿀풀과(Labiatae), 라우렌세아에(Lauranceae), 콩과(Leguminosae), 뽕나무과(Moraceae), 소나무과(Pinaceae), 고사리과(Pteridaceae), 시놉테리다세아에(Sinopteridaceae), 느릅나무과(Ulmaceae) 및 생강과(Zingiberaceae)로 구성된 군으로부터 선택되는 식물과로부터 단리되는 방법.

청구항 9.

제6항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 테스모스(*Desmos*), 아치로클리네(*Achyrocline*), 오록실룸(*Oroxylum*), 부케나비아(*Buchenavia*), 아나팔리스(*Anaphalis*), 코툴라(*Cotula*), 그나팔리움(*Gnaphalium*), 헤리치리썸(*Helichrysum*), 켄타루레아(*Centaurea*), 유파토리움(*Eupatorium*), 박카리스(*Baccharis*), 사피움(*Sapium*), 스쿠텔라리아(*Scutellaria*), 몰사(*Molsa*), 콜레브루케아(*Colebrookea*), 스타치스(*Stachys*), 오리가눔(*Origanum*), 지지포라(*Ziziphora*), 린데라(*Lindera*), 악티노다프네(*Actinodaphne*), 아카시아(*Acacia*), 데리스(*Derris*), 글리키르히자(*Glycyrrhiza*), 밀레티아(*Millettia*), 풍가미아(*Pongamia*), 테프로시아(*Tephrosia*), 아르토카르푸스(*Artocarpus*), 피쿠스(*Ficus*), 피티로그람마(*Pityrogramma*), 노톨라에나(*Notholaena*), 피누스(*Pinus*), 울무스(*Ulmus*) 및 알피니아(*Alpinia*)로 구성된 군으로부터 선택되는 식물속으로부터 단리되는 방법.

청구항 10.

제6항에 있어서, 상기 플라반이 아카시아 카테츄(*Acacia catechu*), 아카시아 콘킨나(*Acacia concinna*), 아카시아 파르네시아나(*Acacia farnesiana*), 아카시아 세네갈(*Acacia Senegal*), 아카시아 스페시오사(*Acacia speciosa*), 아카시아 아라비카(*Acacia arabica*), 아카시아 카에시아(*A. caesia*), 아카시아 펜나타(*A. pennata*), 아카시아 시누아타(*A. sinuata*), 아카시아 메아른시이(*A. mearnsii*), 아카시아 피크난타(*A. picnantha*), 아카시아 데알바타(*A. dealbata*), 아카시아 아우리쿨리포르미스(*A. auriculiformis*), 아카시아 홀로세레시아(*A. holoserecia*) 및 아카시아 만기움(*A. mangium*)으로 구성된 군으로부터 선택된 식물종으로부터 단리되는 방법.

청구항 11.

제6항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 스쿠텔라리아(*Scutellaria*)속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반이 아카시아속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되는 방법.

청구항 12.

제1항에 있어서, 조성물이 매일 기준으로 0.01 내지 200mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 13.

제1항에 있어서, 투여 경로가 경구, 국부, 좌약, 정맥내 및 피내, 위내, 근내, 복강내 및 정맥내 투여로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14.

하나 이상의 유리-B-고리 플라보노이드와 하나 이상의 플라반의 혼합물을 포함하는 유효량의 조성물을, 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것을 포함하여 당-유도 질병 및 질환을 예방하고 치료하기 위한 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비가 99.9:0.1 내지 0.1:99.9로부터 선택되는 방법.

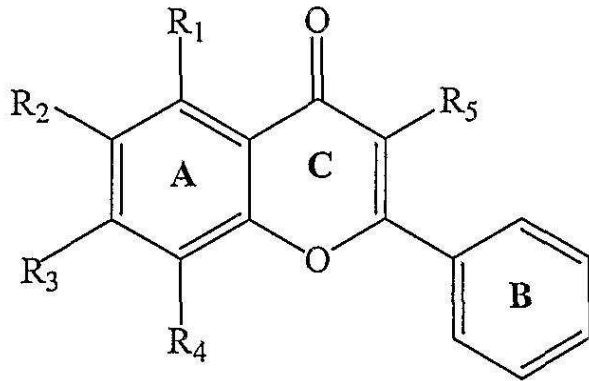
청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드:플라반의 비가 약 80:20인 방법.

청구항 17.

제14항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 하기 식을 갖는 화합물로 구성된 군으로 선택되는 방법:

[화학식 2]



상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 -H, -OH, -SH, -OR, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸-알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서,

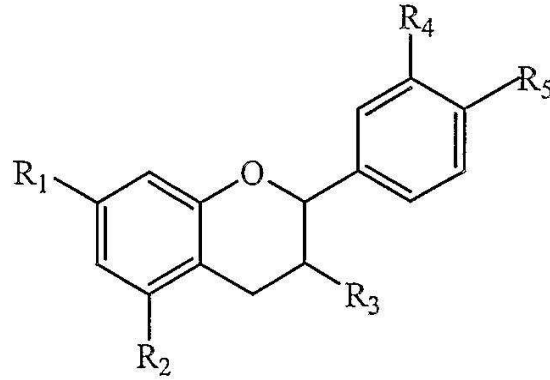
R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물 및 카보네이트를 포함하는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 18.

제14항에 있어서, 상기 플라반이 하기 식을 갖는 화합물, 이량체, 삼량체 및 다른 중합된 플라반으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법:

[화학식 3]



상기식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 H, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -OR, -SR, -NH₂, -NRH, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 및 갈레이트, 아세테이트, 신나모일 및 히드록실-신나모일 에스테르, 트리히드록실벤조일 에스테르 및 카페오일 에스테르로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 에스테르; 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸 알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물 및 카보네이트를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 19.

제14항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드 및 상기 플라반이 유기 합성에 의해 획득되거나 식물로부터 단리되는 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드 및 상기 플라반이 줄기, 줄기 수피, 나무줄기, 나무줄기 수피, 가지, 덩이줄기, 뿌리, 뿌리 수피, 어린싹, 종자, 뿌리줄기, 꽃 및 다른 재생성 기관, 잎 및 다른 기부로 구성된 군으로 선택되는 식물 부분으로부터 단리되는 방법.

청구항 21.

제19항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 포포나무과(Annonaceae), 국화과(Asteraceae), 능소화과(Bignoniaceae), 콜브레타과(Combretaceae), 국화과(Compositae), 대극과(Euphorbiaceae), 꿀풀과(Labiatae), 라우렌세아에(Lauranceae), 콩과(Leguminosae), 뽕나무과(Moraceae), 소나무과(Pinaceae), 고사리과(Pteridaceae), 시놉테리다세아에(Sinopteridaceae), 느릅나무과(Ulmaceae) 및 생강과(Zingiberaceae)로 구성된 군으로부터 선택되는 식물과로부터 단리되는 방법.

청구항 22.

제19항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 데스모스(*Desmos*), 아치로클리네(*Achyrocline*), 오록실룸(*Oroxylum*), 부케나비아(*Buchenavia*), 아나팔리스(*Anaphalis*), 코툴라(*Cotula*), 그나팔리움(*Gnaphalium*), 헤리치리썸(*Helichrysum*), 켄타루레아(*Centaurea*), 유파토리움(*Eupatorium*), 박카리스(*Baccharis*), 사피움(*Sapium*), 스쿠텔라리아(*Scutellaria*), 몰사(*Molsa*), 콜레브루케아(*Colebrookea*), 스타치스(*Stachys*), 오리가눔(*Origanum*), 지지포라(*Ziziphora*), 린데라(*Lindera*), 악티노다프네(*Actinodaphne*), 아카시아(*Acacia*), 데리스(*Derris*), 글리키르히자(*Glycyrrhiza*), 밀레티아(*Millettia*), 풍가미아(*Pongamia*), 테프로시아(*Tephrosia*), 아르토카르푸스(*Artocarpus*), 피쿠스(*Ficus*), 피티로그람마(*Pityrogramma*), 노톨라에나(*Notholaena*), 피누스(*Pinus*), 울무스(*Ulmus*) 및 알피니아(*Alpinia*)로 구성된 군으로부터 선택되는 식물속으로부터 단리되는 방법.

청구항 23.

제19항에 있어서, 상기 플라반이 아카시아 카테썸(*Acacia catechu*), 아카시아 콘킨나(*Acacia concinna*), 아카시아 파르네시아나(*Acacia farnesiana*), 아카시아 세네갈(*Acacia Senegal*), 아카시아 스페시오사(*Acacia speciosa*), 아카시아 아라비카(*Acacia arabica*), 아카시아 카에시아(*A. caesia*), 아카시아 펜나타(*A. pennata*), 아카시아 시누아타(*A. sinuata*), 아카시아 메아른시이(*A. mearnsii*), 아카시아 피크난타(*A. picnantha*), 아카시아 데알바타(*A. dealbata*), 아카시아 아우리쿨리포르미스(*A. auriculiformis*), 아카시아 홀로세레시아(*A. holoserecia*) 및 아카시아 만기움(*A. mangium*)으로 구성된 군으로부터 선택된 식물종으로부터 단리되는 방법.

청구항 24.

제19항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 스쿠텔라리아(*Scutellaria*)속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반이 아카시아속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되는 방법.

청구항 25.

제14항에 있어서, 조성물이 매일 기준으로 0.01 내지 200mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 26.

제14항에 있어서, 투여 경로가 경구, 국부, 좌약, 정맥내 및 피내, 위내, 근내, 복강내 및 정맥내 투여로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 27.

제14항에 있어서, 당-유도 질병 또는 질환이 고지방혈증, 고콜레스테롤, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 증후군 X (대사성 증후군), 비만 및 당뇨병에 의해 유발되는 전신성 염증 질환 및 고혈압으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 28.

하나 이상의 유리-B-고리 플라보노이드와 하나 이상의 플라반의 혼합물을 포함하는 유효량의 조성물을, 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것을 포함하여 당-유도 비만을 억제하기 위한 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 상기 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드 대 플라반의 비가 99.9:0.1 내지 0.1:99.9로부터 선택되는 방법.

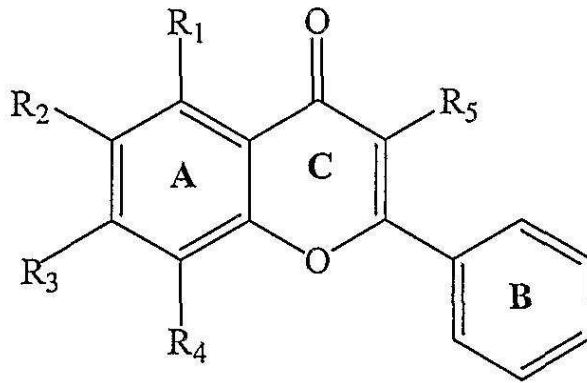
청구항 30.

제29항에 있어서, 상기 조성물 중의 유리-B-고리 플라보노이드:플라반의 비가 약 80:20인 방법.

청구항 31.

제28항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 하기 식을 갖는 화합물로 구성된 군으로 선택되는 방법:

[화학식 2]



상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 -H, -OH, -SH, -OR, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸-알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서,

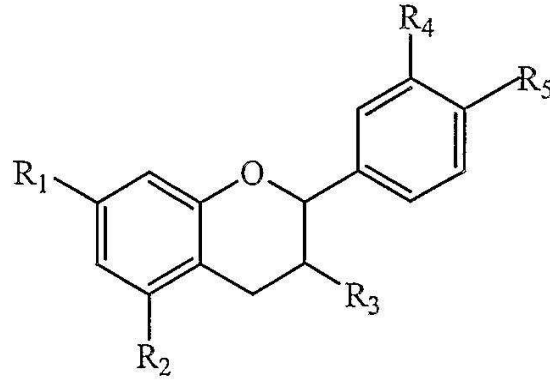
R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물 및 카보네이트를 포함하는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 32.

제28항에 있어서, 상기 플라반이 하기 식을 갖는 화합물, 이량체, 삼량체 및 다른 중합된 플라반으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법:

[화학식 3]



상기식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 H, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -OR, -SR, -NH₂, -NRH, -NR₂, -NR₃⁺X⁻, 및 갈레이트, 아세테이트, 신나모일 및 히드록실-신나모일 에스테르, 트리히드록실벤조일 에스테르 및 카페오일 에스테르로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 에스테르; 탄소, 산소, 질소 또는 황, 알도펜토오스, 메틸 알도펜토오스, 알도헥소오스, 케토헥소오스 및 이들의 화학적 유도체를 포함하는 단일 당 또는 여러 당의 조합물의 글리코사이드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서,

R은 탄소수 1-10개의 알킬기이고;

X는 히드록실, 염화물, 요오드화물, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 플루오르화물 및 카보네이트를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 약제학적으로 허용될 수 있는 카운터 음이온으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 33.

제28항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드 및 상기 플라반이 유기 합성에 의해 획득되거나 식물로부터 단리되는 방법.

청구항 34.

제33항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드 및 상기 플라반이 줄기, 줄기 수피, 나무줄기, 나무줄기 수피, 가지, 덩이줄기, 뿌리, 뿌리 수피, 어린싹, 종자, 뿌리줄기, 꽃 및 다른 재생성 기관, 잎 및 다른 기부로 구성된 군으로 선택되는 식물 부분으로부터 단리되는 방법.

청구항 35.

제33항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 포포나무과(Annonaceae), 국화과(Asteraceae), 능소화과(Bignoniaceae), 콜브레타과(Combretaceae), 국화과(Compositae), 대극과(Euphorbiaceae), 꿀풀과(Labiatae), 라우렌세아에(Lauranceae), 콩과(Leguminosae), 뽕나무과(Moraceae), 소나무과(Pinaceae), 고사리과(Pteridaceae), 시놉테리다세아에(Sinopteridaceae), 느릅나무과(Ulmaceae) 및 생강과(Zingiberaceae)로 구성된 군으로부터 선택되는 식물과로부터 단리되는 방법.

청구항 36.

제33항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 데스모스(*Desmos*), 아치로클리네(*Achyrocline*), 오록실룸(*Oroxylum*), 부케나비아(*Buchenavia*), 아나팔리스(*Anaphalis*), 코툴라(*Cotula*), 그나팔리움(*Gnaphalium*), 헬리치리슘(*Helichrysum*), 켄타루레아(*Centaurea*), 유파토리움(*Eupatorium*), 박카리스(*Baccharis*), 사피움(*Sapium*), 스쿠텔라리아(*Scutellaria*), 몰사(*Molsa*), 콜레브루케아(*Colebrookea*), 스타치스(*Stachys*), 오리가눔(*Origanum*), 지지포라(*Ziziphora*), 린데라(*Lindera*), 악티노다프네(*Actinodaphne*), 아카시아(*Acacia*), 데리스(*Derris*), 글리키르히자(*Glycyrrhiza*), 밀레티아(*Millettia*), 풍가미아(*Pongamia*), 테프로시아(*Tephrosia*), 아르토카르푸스(*Artocarpus*), 피쿠스(*Ficus*), 피티로그람마(*Pityrogramma*), 노톨라에나(*Notholaena*), 피누스(*Pinus*), 울무스(*Ulmus*) 및 알피니아(*Alpinia*)로 구성된 군으로부터 선택되는 식물속으로부터 단리되는 방법.

청구항 37.

제33항에 있어서, 상기 플라반이 아카시아 카테추(*Acacia catechu*), 아카시아 콘킨나(*Acacia concinna*), 아카시아 파르네시아나(*Acacia farnesiana*), 아카시아 세네갈(*Acacia Senegal*), 아카시아 스페시오사(*Acacia speciosa*), 아카시아 아라비카(*Acacia arabica*), 아카시아 카에시아(*A. caesia*), 아카시아 펜나타(*A. pennata*), 아카시아 시누아타(*A. sinuata*), 아카시아 메아른시이(*A. mearnsii*), 아카시아 피크난타(*A. picnantha*), 아카시아 데알바타(*A. dealbata*), 아카시아 아우리쿨리포르미스(*A. auriculiformis*), 아카시아 홀로세레시아(*A. holoserecia*) 및 아카시아 만기움(*A. mangium*)으로 구성된 군으로부터 선택된 식물종으로부터 단리되는 방법.

청구항 38.

제33항에 있어서, 상기 유리-B-고리 플라보노이드가 스쿠텔라리아(*Scutellaria*)속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되고, 플라반이 아카시아속 식물에 속하는 식물(들)로부터 단리되는 방법.

청구항 39.

제28항에 있어서, 조성물이 매일 기준으로 0.01 내지 200mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 40.

제28항에 있어서, 투여 경로가 경구, 국부, 좌약, 정맥내 및 피내, 위내, 근내, 복강내 및 정맥내 투여로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 41.

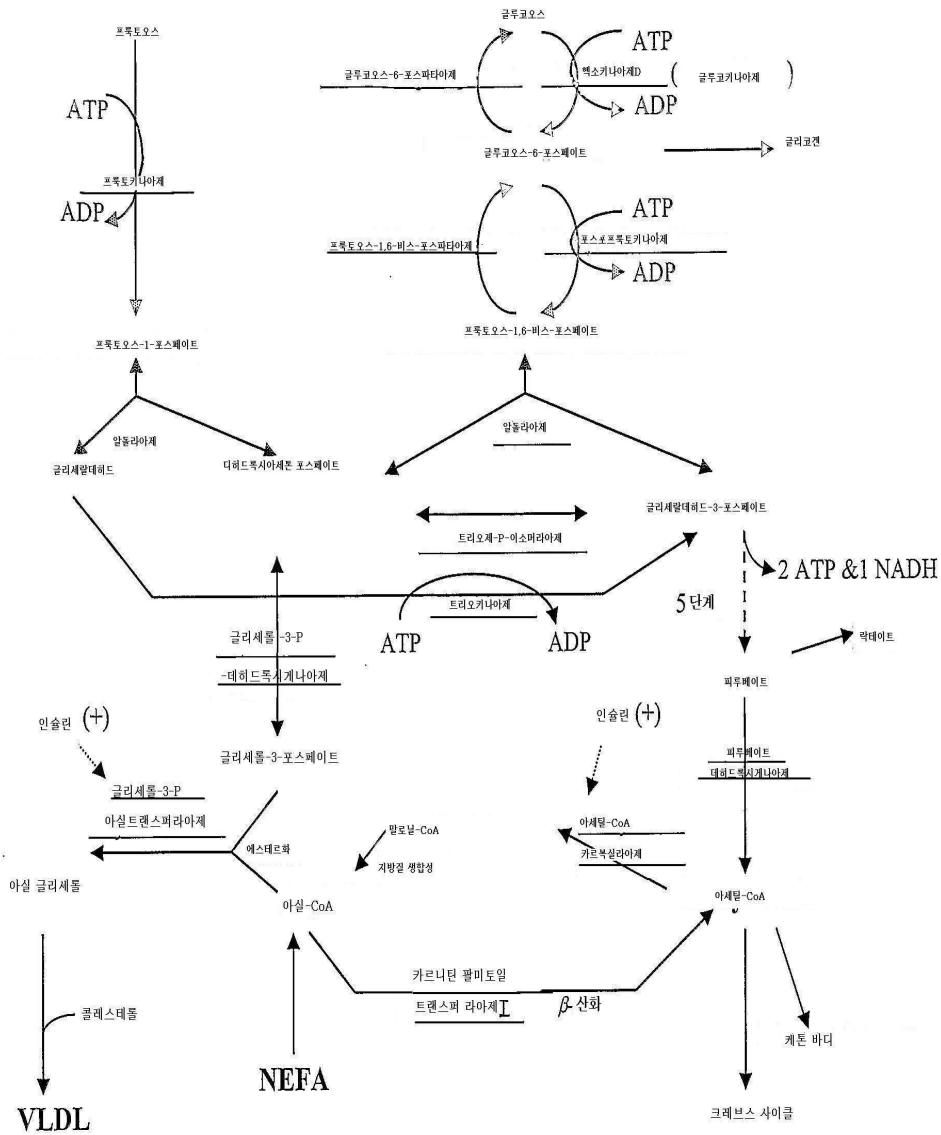
하나 이상의 유리-B-고리 플라보노이드와 하나 이상의 플라반의 혼합물을 포함하는 유효량의 조성물을, 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것을 포함하여 프록토오스 1-포스페이트 알돌라아제를 억제시키기 위한 방법.

청구항 42.

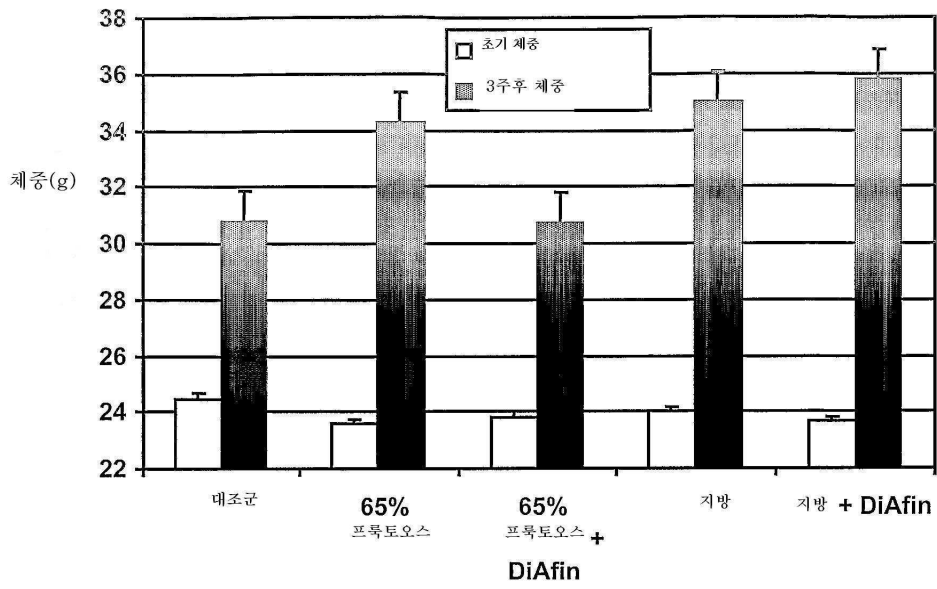
하나 이상의 유리-B-고리 플라보노이드와 하나 이상의 플라반의 혼합물을 포함하는 유효량의 조성물을, 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것을 포함하여 전사 인자 NFκB의 유전자 감소시키고 TNFα 및 IL-6 수준을 후속적으로 감소시키기 위한 방법.

도면

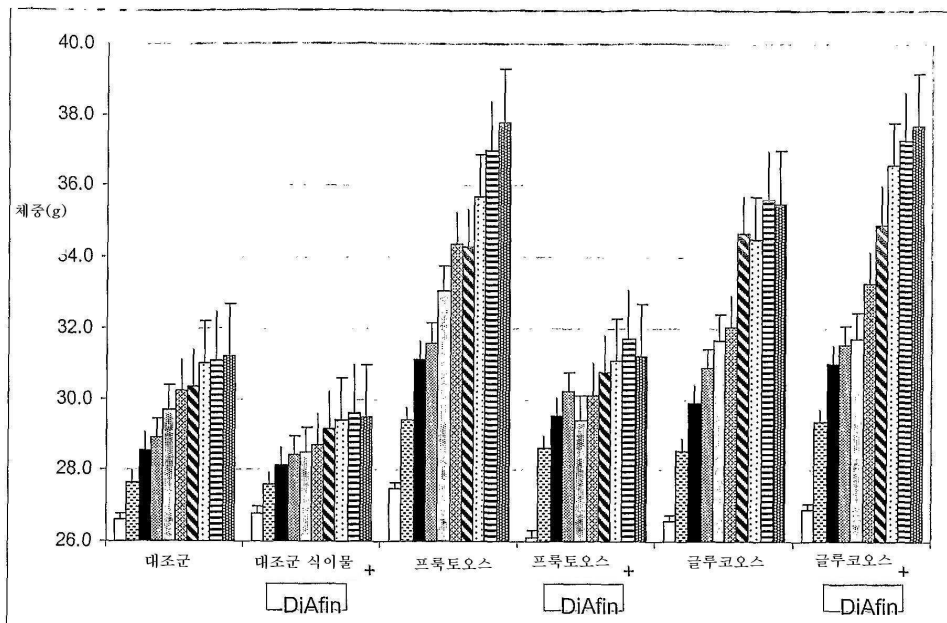
도면1



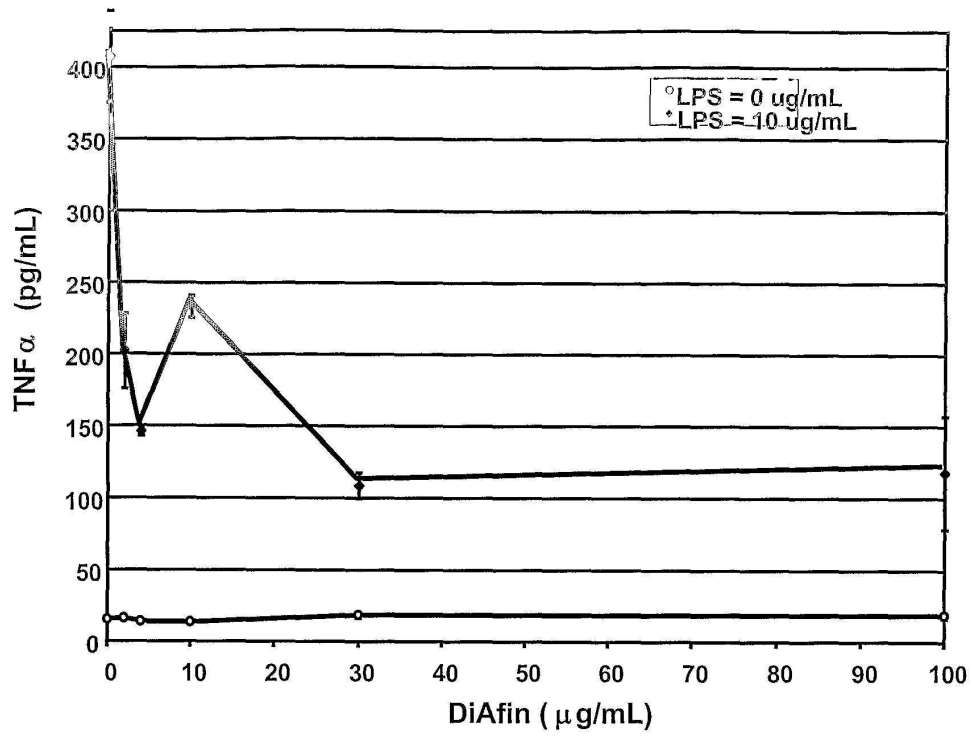
도면2



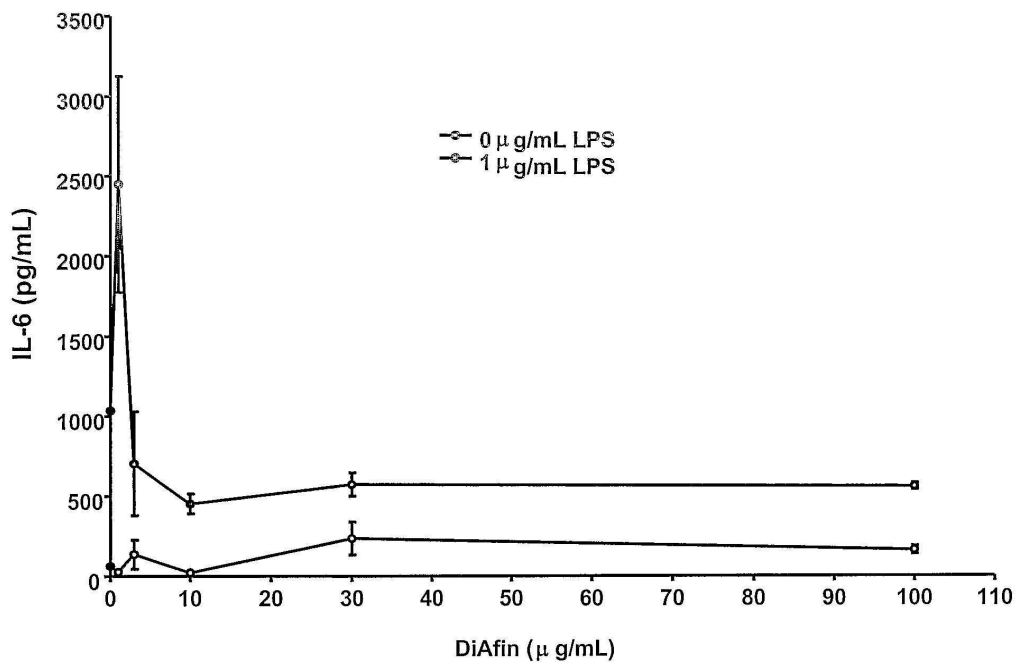
도면3



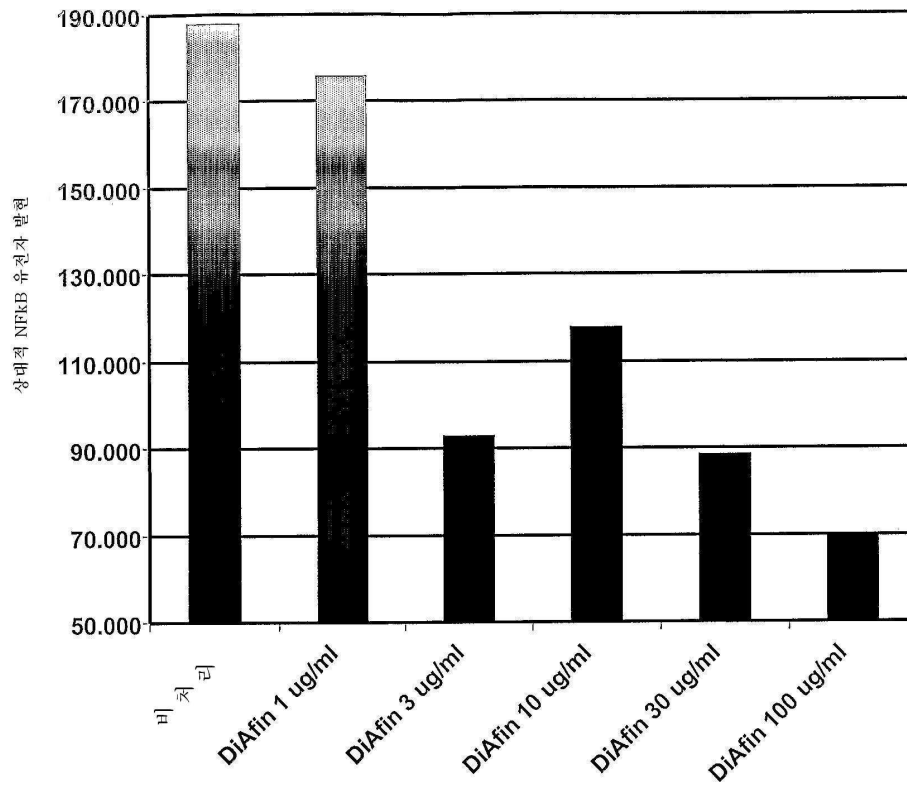
도면4



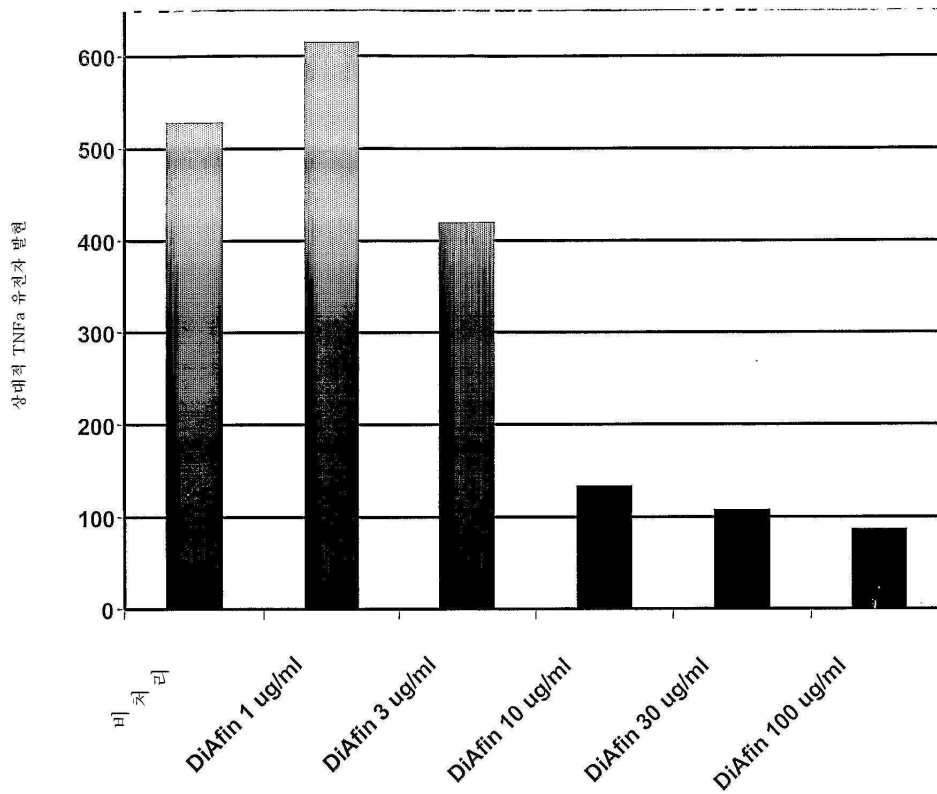
도면5



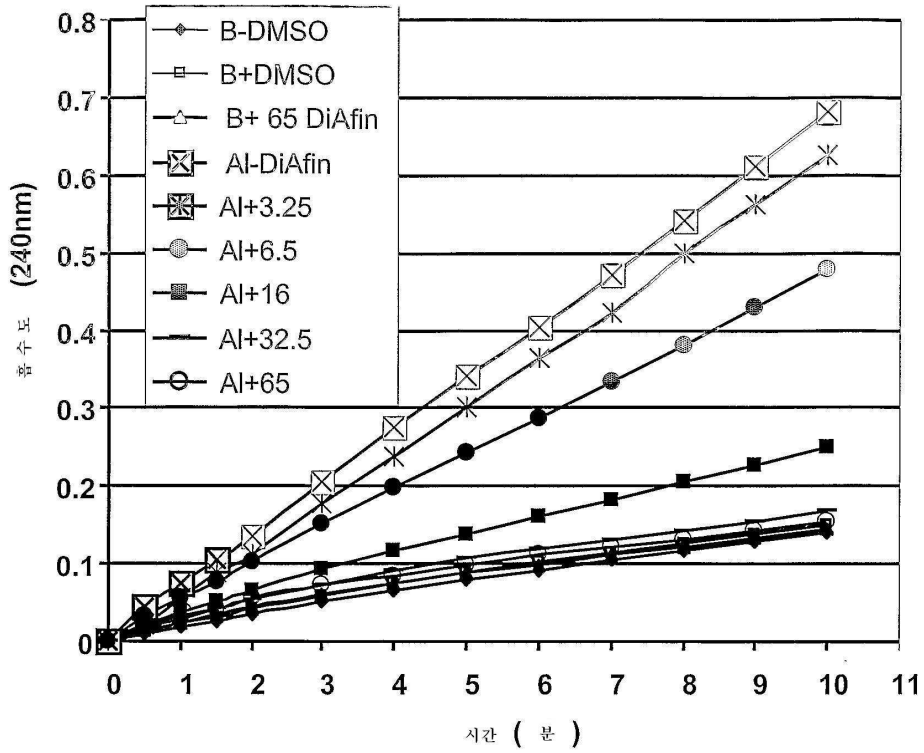
도면6



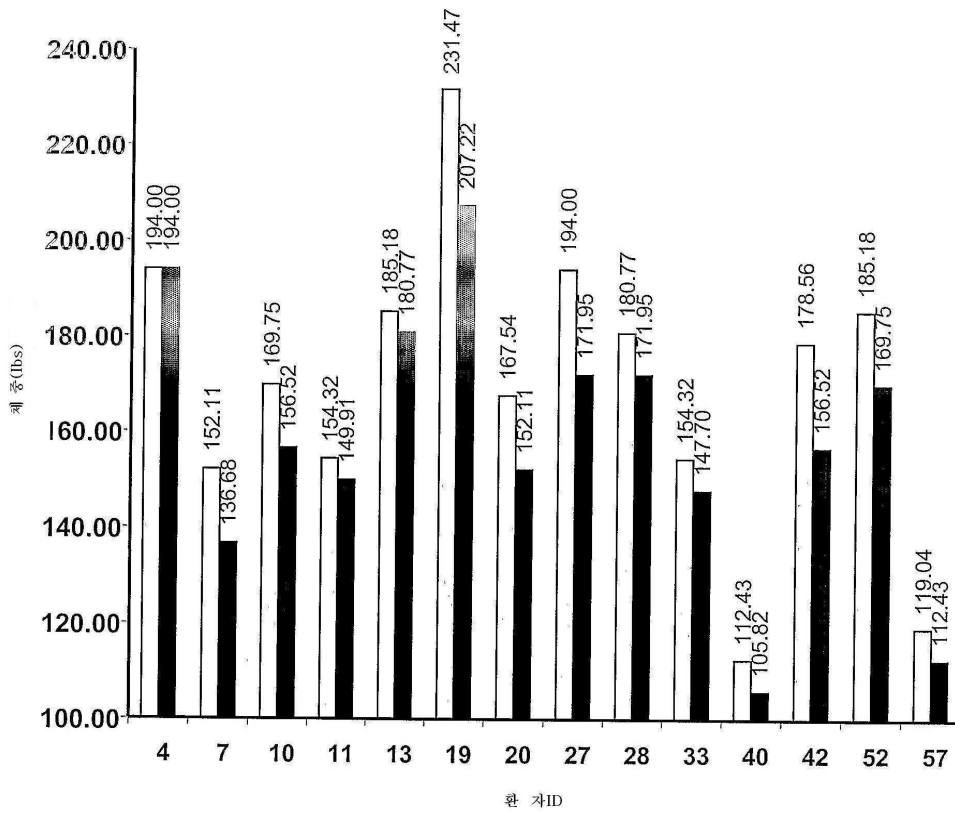
도면7



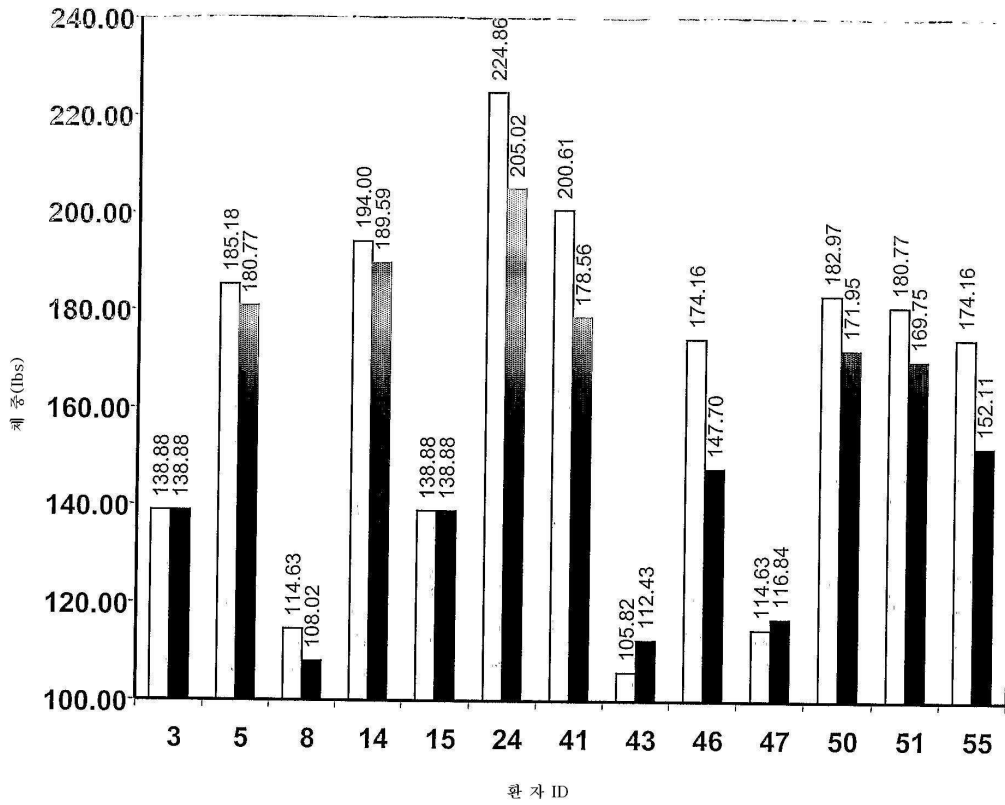
도면8



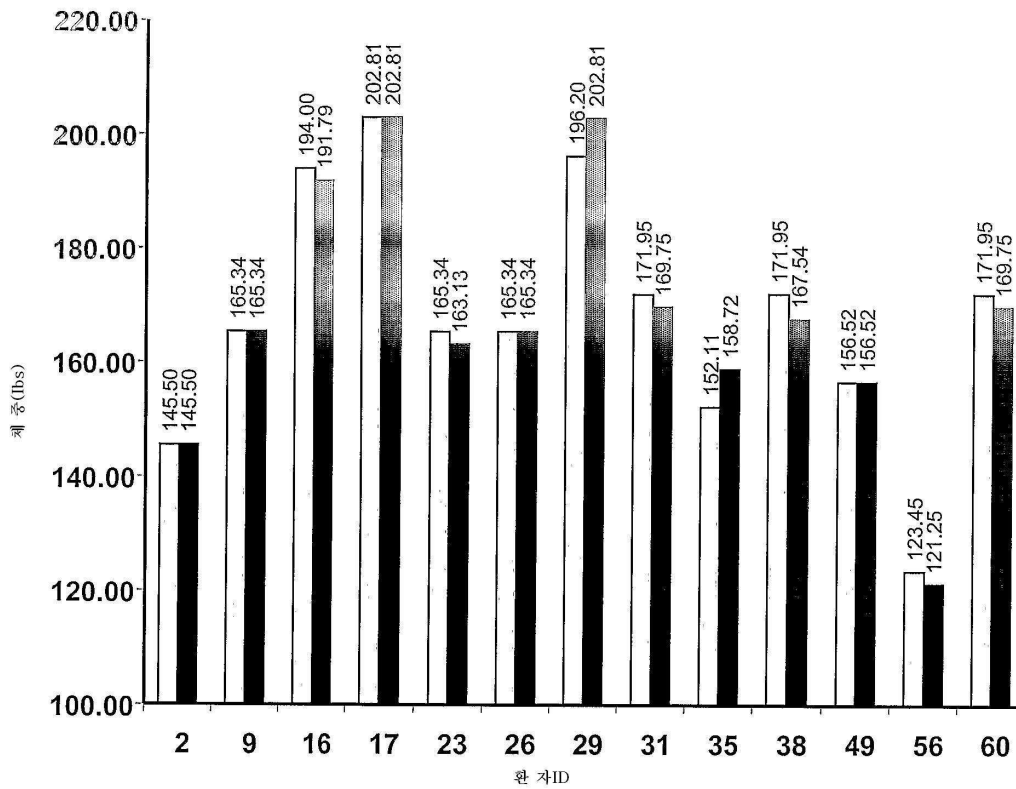
도면9



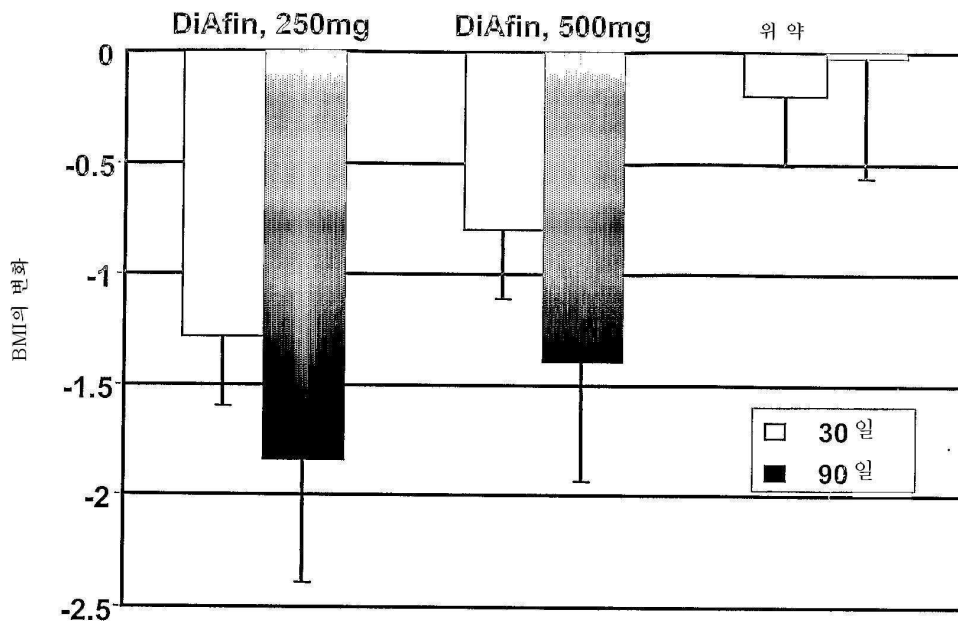
도면10



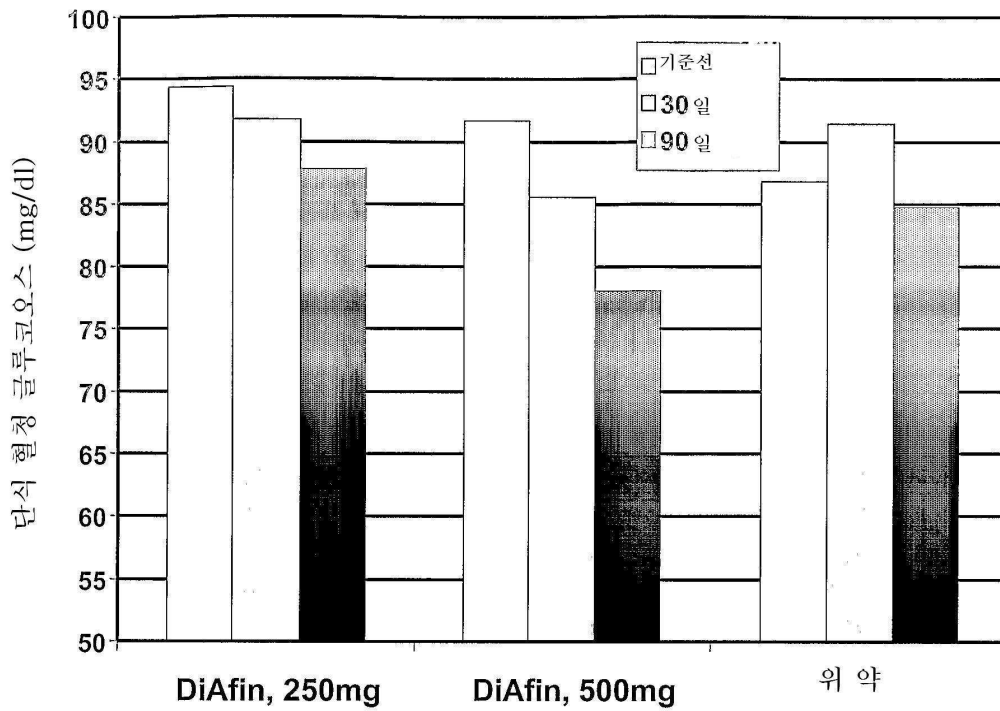
도면11



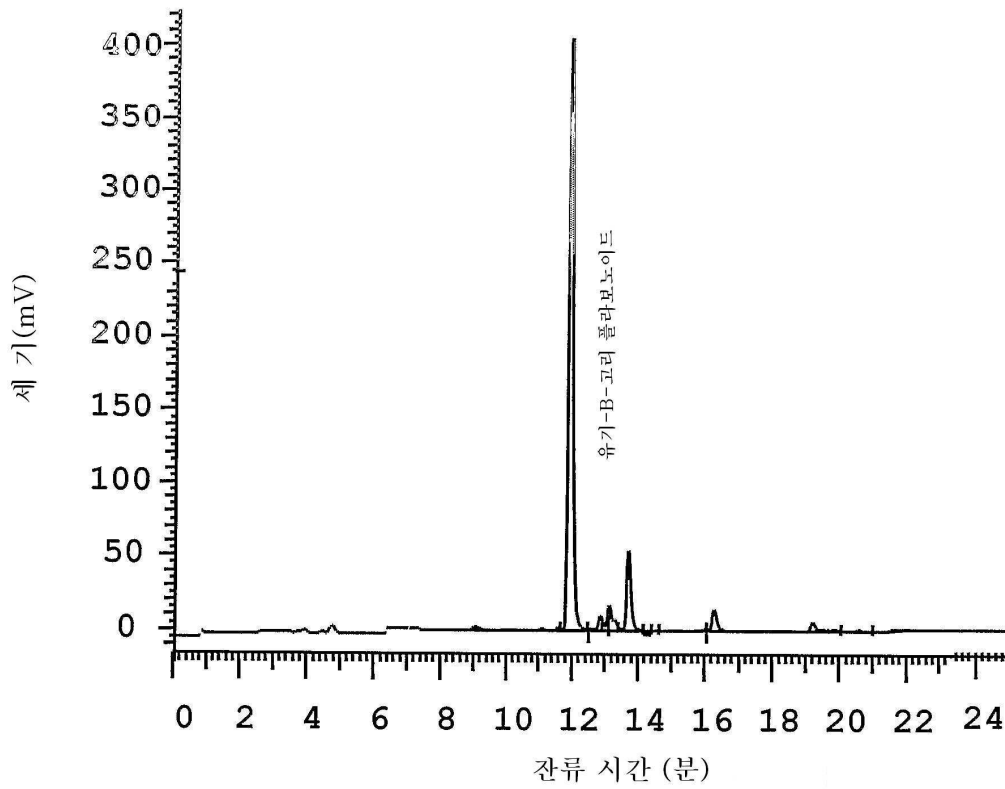
도면12



도면13



도면14



도면15

